

# 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第3版

## Ⅸ 産科麻酔薬

|                                                                                                      |     |                                                                                               |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 亜酸化窒素 (nitrous oxide) .....                                                                          | 280 | フェンタニルクエン酸塩 (fentanyl citrate) .....                                                          | 339 |
| アドレナリン (adrenaline) .....                                                                            | 283 | ブピバカイン塩酸塩水和物<br>(bupivacaine hydrochloride hydrate) .....                                     | 343 |
| アルプロスタジール (alprostadil),<br>アルプロスタジールアルファデクス (alprostadil alfadex) ..                                | 287 | ブプレノルフィン塩酸塩<br>(buprenorphine hydrochloride) .....                                            | 346 |
| イソフルラン (isoflurane) .....                                                                            | 290 | プロポフォール (propofol) .....                                                                      | 349 |
| エフェドリン塩酸塩 (ephedrine hydrochloride) .....                                                            | 293 | ベクロニウム臭化物 (vecuronium bromide) .....                                                          | 352 |
| オキシトシン (oxytocin) .....                                                                              | 296 | ペンタゾシン (pentazocine), ペンタゾシン塩酸塩<br>(pentazocine hydrochloride) .....                          | 355 |
| ケタミン塩酸塩 (ketamine hydrochloride) .....                                                               | 298 | ミダゾラム (midazolam) .....                                                                       | 358 |
| ジアゼパム (diazepam) .....                                                                               | 301 | メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 (methylethergometrine maleate),<br>エルゴメトリンマレイン酸塩 (ergometrine maleate) ..... | 361 |
| ジノプロスト (dinoprost),<br>ジノプロストトロメタミン (dinoprost tromethamine) ..                                      | 304 | メトクロプラミド (metoclopramide), メトクロプラミド塩酸塩<br>(metoclopramide hydrochloride) .....                | 362 |
| スガマデクスナトリウム (sugammadex sodium) .....                                                                | 306 | メピバカイン塩酸塩 (mepivacaine hydrochloride) ..                                                      | 364 |
| スキサメトニウム塩化物水和物<br>(suxamethonium chloride hydrate) .....                                             | 309 | モルヒネ塩酸塩水和物 (morphine hydrochloride hydrate),<br>モルヒネ硫酸塩水和物 (morphine sulfate hydrate) ....    | 367 |
| セボフルラン (sevoflurane) .....                                                                           | 311 | リドカイン塩酸塩 (lidocaine hydrochloride) .....                                                      | 371 |
| デスフルラン (desflurane) .....                                                                            | 315 | 硫酸マグネシウム水和物<br>(magnesium sulfate hydrate) .....                                              | 375 |
| テトラカイン塩酸塩 (tetracaine hydrochloride) .....                                                           | 318 | レボブピバカイン塩酸塩<br>(levobupivacaine hydrochloride) .....                                          | 378 |
| ドパミン塩酸塩 (dopamine hydrochloride) .....                                                               | 320 | レミフェンタニル塩酸塩<br>(remifentanyl hydrochloride) .....                                             | 382 |
| ドロペリドール (droperidol) .....                                                                           | 322 | ロクロニウム臭化物 (rocuronium bromide) .....                                                          | 386 |
| ニカルジピン塩酸塩 (nicardipine hydrochloride) ....                                                           | 325 | ロピバカイン塩酸塩水和物<br>(ropivacaine hydrochloride hydrate) .....                                     | 390 |
| ニトログリセリン (nitroglycerin) .....                                                                       | 328 |                                                                                               |     |
| バルビツール酸 (barbiturates)<br>(チオペンタールナトリウム (thiopental sodium),<br>チアミラルナトリウム (thiamylal sodium)) ..... | 332 |                                                                                               |     |
| ヒドララジン塩酸塩 (hydralazine hydrochloride) ....                                                           | 334 |                                                                                               |     |
| フェニレフリン塩酸塩<br>(phenylephrine hydrochloride) .....                                                    | 337 |                                                                                               |     |

このたび、「麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン」が改訂されたことに伴い、産科麻酔薬も改訂した。今回の改訂は大幅な改訂ではないが、それでも第3版当初から既に5年が経過しており、産科麻酔薬でも大多数の薬物で小改訂が行われた（詳細は巻末の第4訂変更履歴参照）。すなわち、保険適応の変更に伴い添付文書の改訂があった薬物に関しては、ガイドラインの用法の変更を行った（エフェドリン塩酸塩、ニカルジピン塩酸塩、硫酸マグネシウム水和物、ロピバカイン塩酸塩など）。また他領域の薬物との整合性をも加味して用法、用量、効能、効果などの箇所でも小修正が行われた（ケタミン塩酸塩、デスフルラン、ブプレノルフィン、ミダゾラムなど）。さらに、前回の版以降市場に現れ、産科領域でも用いられる可能性のあるスガマデクスを加えた。記載中、現在ではあまり用いなくなった例えばハロタン、エンフルランなどと比較したような記載は極力削除した。

産科麻酔薬は、本ガイドラインでは産科麻酔薬以外の箇所でも収載されている薬物がほとんどであるため主要な薬理作用は重複している記載も多いが、一方で産科患者での薬物使用に際しては、母体の薬理学的変化や胎児への影響を考慮する必要がある。そのため産科麻酔独特の薬物動態や胎盤通過性、胎児への影響などの情報を以前より少しでも盛り込むよう努力した。適応と使用量に関しては、産科麻酔の現在の臨床において比較的標準的なものを記載してあるが、一般薬の使用量とは異なっている箇所も少なくない。これらの記述の根拠は内外の主要な教科書から文献まで広く求めたが、一部の薬物では産科麻酔の臨床に特化した使用法に関してエビデンスの高い記載がないものもあり、薬物によっては情報が依然不足している部分もあることは否めない。したがって、今回のガイドラインもこれまで同様、産科麻酔の臨床の現場で最大限利用されることを願っているが、最終的には産科麻酔科学に精通した医師の裁量で、個々の患者の生理・病態を踏まえて数ある産科麻酔薬の中から最適な薬物を慎重に使用することが望ましいと考えている。

**亜酸化窒素** nitrous oxide (別名: 笑気)

●IV 吸入麻酔薬の「亜酸化窒素」の頁へ ●X 小児麻酔薬の「亜酸化窒素」の頁へ

**1) 薬理作用**

(1) 作用機序<sup>1,2)</sup> ◆無色・無臭・無味のガスで、全身麻酔薬の中ではガス性吸入麻酔薬に分類される。血液/ガス分配係数が小さく(0.47)、作用発現と覚醒が速やかである。全身麻酔薬の作用機序として、中脳網様体や大脳皮質などの上行性網様体賦活系の抑制が重要であると考えられているが、その本態はいまだ十分明確ではない。

**(2) 薬効**

- ①麻酔作用 ◆亜酸化窒素は強力な鎮痛薬であるが、鎮静・催眠作用は弱い。最小肺泡濃度(MAC)は105～110%である<sup>3)</sup>。引火性・爆発性はない。ただし助燃性がある。
- ②中枢神経に対する作用 ◆中枢神経に及ぼす麻酔作用は弱い。聴覚、視覚、触覚そして痛覚を抑制する<sup>4)</sup>。脳波上では棘波の出現を抑制し、脳代謝を抑制する<sup>5)</sup>。また、脳血流を若干増加させるが、頭蓋内圧を上昇させる直接的な原因とはならない<sup>6)</sup>。
- ③循環器系に対する作用 ◆高濃度では心筋抑制作用があるが<sup>7)</sup>、同時に交感神経刺激作用によって末梢血管が収縮し末梢血管抵抗が増加するため単独使用で血圧が低下することは少ない<sup>8)</sup>。血中カテコラミンのうち、ノルアドレナリンを軽度上昇させる<sup>9)</sup>。低酸素や二酸化炭素蓄積がない限り、心拍数、心拍出量に変化はなく、アドレナリンに対する感受性亢進もない。
- ④呼吸器系に対する作用 ◆鼻・咽頭・気管に対する刺激は少なく、喉頭痙攣の危険も少ない。また気道分泌の増加はなく、気管支纖毛運動を抑制しない<sup>10)</sup>。呼吸筋に対する直接的な抑制作用はなく、低酸素性肺血管収縮にはほとんど影響しない<sup>11)</sup>。
- ⑤消化器系に対する作用 ◆麻酔導入初期には、唾液分泌が増加するが、麻酔が深くなると減少する。食道または胃腸の蠕動には、影響がみられず、消化液分泌も正常であるが、術後に嘔気、嘔吐を誘発することがある<sup>12)</sup>。
- ⑥骨格筋、呼吸、心血管系、血液、腎に対してはほとんど作用を示さないが、長期投与の場合、骨髄抑制作用がある<sup>13)</sup>。

**(3) 薬物動態**

- ①ヒトにおける本薬の吸収は、吸入開始直後は大量(約1000 mL/min)に吸収されるが時間の経過とともに急速に減少し、20～30分ではほぼ飽和に達し、以後はごくわずかしき吸収されない。
- ②他の揮発性吸入麻酔薬と比較して全ての組織において分配係数が小さい。これは投与した亜酸化窒素分圧と組織の亜酸化窒素分圧が平衡に達するまでの時間が短いことを意味する。
- ③排泄は吸収と同じパターンをとる。生体内代謝率は0.002%ときわめて微量であるが、腸内細菌によって分解される<sup>14)</sup>。

**2) 適 応**

- (1) 全身麻酔
- (2) 無痛分娩

**3) 使用法**

- (1) 全身麻酔 ◆酸素と併用し、酸素の吸気中濃度は必ず20%以上を保つ。使用目的、患者の状態に応じ、適宜酸素濃度を増加させる。麻酔開始時には吸気中酸素濃度は30%を超えることが望ましく、亜酸化窒素の肺内残気による希釈を防ぐために十分な脱窒素を行う。麻酔終了と同時に空気呼吸を再開すると、酸素欠乏症に陥ることがあるので、100%酸素を5分以上吸入させることが望ましい。
- (2) 無痛分娩 ◆50%亜酸化窒素と50%酸素の混合ガスを適宜吸入する。

**4) 注意点****(1) 基本的注意点**

- ①ビタミンB<sub>12</sub> 欠乏症の患者、造血機能障害のある患者 ◆ビタミンB<sub>12</sub>の不活性化により、神経障害や造血機能障害を起こすことがある(副作用が強くあらわれることがある)ので、患者の観察を十分に行う。このような症状があらわれた場合にはビタミンB<sub>12</sub>を投与するなど、適切な処置を行う。
- ②麻酔を行う際には原則としてあらかじめ絶食させておく。
- ③全身麻酔を行う際には、妊婦では誤嚥性肺炎の可能性が高いことを考慮して、原則として麻酔前投薬を行う。
- ④麻酔中は気道に注意して呼吸・循環に対する観察を怠らない。
- ⑤麻酔の深度は手術・検査に必要な最低の深さにとどめる。
- ⑥耳管閉鎖、気胸、腸閉塞、気脳症等、体内に閉鎖腔のある患者では閉鎖腔内容量および内圧が変化する。同様に気管内チューブのカフ圧が上昇する。

(2) 副作用 ◆いずれも頻度不明だが造血機能障害、嘔気・嘔吐、末梢神経障害など。

## (3) 産科領域における注意点

①催奇形性◆動物実験において催奇形性が報告されている。ヒトへの影響は不明である。

a) ラットにおける実験で、器官形成期に亜酸化窒素を 50%または 75%で吸入させると四肢・脊椎の奇形が増加する<sup>15)</sup>。

b) ラットにおける実験で、妊娠期間のほぼ全期間にわたって 0.1%の亜酸化窒素を吸入させると四肢・脊椎の奇形が増加すると報告されている。また出生時の体重・体長も有意に小さい<sup>16)</sup>。

c) 妊娠ラットに 75%亜酸化窒素を 6 時間吸入させても奇形との関連を認めなかったとする報告がある<sup>17)</sup>。

d) 妊娠ラットに 50%亜酸化窒素を 24 時間吸入させると骨格奇形・血管奇形が増加するが、フェンタニルを同時に投与しても奇形のリスクは変わらなかった<sup>18)</sup>。

②発達に与える影響

a) 生後 7 日のラットに、亜酸化窒素とイソフルラン、ミダゾラムで 6 時間麻酔を行うと広範囲の神経変性、海馬シナプスの障害が起こり、記憶・学習障害が引き起こされたことが報告された(ヒトでは妊娠第 3 三半期から生後数年間に相当する期間)<sup>19)</sup>。

b) ヒツジ胎仔の脳発達時期と思われる期間にミダゾラムとチオペンタール、イソフルランで 4 時間麻酔を行っても組織学的異常を認めず、脳酸素化の増加をもたらした報告もある<sup>20)</sup>。

c) ヒトにおける生後の発達への影響に関する報告はない。

③環境からの曝露とヒトへの影響

a) 5,700 人の女性医師を麻酔科医とそれ以外に分けて妊娠について調査したところ、麻酔科医群で、低出生体重児が多い、死産が多い、心血管系奇形が多い結果となった<sup>21)</sup>。

b) 麻酔科医の中でも麻酔ガス吸入機会が多いであろう小児麻酔を専門とするグループに関して調査したところ、流産の危険は高くなるが奇形に関しては差を認めなかった<sup>22)</sup>。

c) 妊娠中に麻酔を受けた場合でも奇形の増加はないとの報告が多い<sup>23,24)</sup>。妊娠中に麻酔を受けた場合、妊娠第 1 三半期であっても奇形は増加せず、妊娠第 2 三半期であっても流産の危険は増加する。また麻酔を受けると低出生体重児の増加、7 日以内の死亡が多くなるが奇形・死産の増加は認めていない。

④妊婦(3 カ月以内)または妊娠している可能性のある婦人◆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とされている。麻酔方法に関しては、特別推奨される方法はない。待機可能な手術は妊娠第 2, 3 三半期に行うほうがよい。麻酔後に出産が予定より早くなるのは、麻酔や手術の要因よりもむしろ手術を必要としている患者の状態に依存している<sup>25)</sup>。

⑤無痛分娩時の使用◆作用の発現が早く、作用の消失も早い。どの分娩期であっても自己判断で吸入可能である。子宮の活動を弱めない。ただしオピオイドとの併用で SpO<sub>2</sub> の低下が起こりやすくなり注意を要する。また鎮痛効果には限界がある<sup>26)</sup>。

## 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) 佐藤公道：全身麻酔薬。田中千賀子，加藤隆一 編，NEW 薬理学。南江堂，1994，pp341-348 (Ⅲ)
- 2) 兵頭正義：11 章 吸入麻酔薬(各論) 1 笑気。兵頭正義：麻酔科学。金芳堂，1991，pp171-175 (Ⅲ)
- 3) Eger El II, Saidman LJ, Brandstater B : Minimum alveolar anesthetic concentration : A standard of anesthetic potency. Anesthesiology 1965 ; 26 : 756-763 (Ⅲ)
- 4) Baskett PJ, Bennett JA : Pain relief in hospital : The more widespread use of nitrous oxide. Br Med J 1971 ; 29 : 509-511 (Ⅱ-b)
- 5) Peterson DO, Drummond JC, Todd MM : The effects of halothane, enflurane, isoflurane, and nitrous oxide on somatosensory evoked potentials in humans. Anesthesiology 1986 ; 65 : 35-40 (Ⅱ-c)
- 6) Smith AL, Wollman H : Cerebral blood flow and metabolism : Effects of anesthetic drugs and techniques. Anesthesiology 1972 ; 36 : 378-400 (Ⅱ-c)
- 7) Carton EG, Wanek LA, Housmans PR : Effects of nitrous oxide on contractility, relaxation and the intracellular calcium transient of isolated mammalian ventricular myocardium. J Pharmacol Exp Ther 1991 ; 257 : 843-849 (Ⅱ-c)
- 8) Smith NT, Eger El II, Stoelting RK, et al : The cardiovascular and sympathomimetic responses to the addition of nitrous oxide to halothane in man. Anesthesiology 1970 ; 32 : 410-421 (Ⅱ-c)
- 9) Ebert TJ : Differential effects of nitrous oxide on baroreflex control of heart rate and peripheral sympathetic nerve activity in humans. Anesthesiology 1990 ; 72 : 16-22 (Ⅱ-c)
- 10) Forbes AR, Horrigan RW : Mucociliary flow in the trachea during anesthesia with enflurane, ether, nitrous oxide, and morphine. Anesthesiology 1977 ; 46 : 319-321 (Ⅱ-c)
- 11) Hurtig JB, Tait AR, Loh L, et al : Reduction of hypoxic pulmonary vasoconstriction by nitrous oxide administration in the isolated perfused cat lung. Can Anaesth Soc J 1977 ; 24 : 540-549 (Ⅱ-c)
- 12) Hartung J : Twenty-four of twenty seven studies show a greater incidence of emesis associated with nitrous oxide. Anesth Analg 1996 ; 83 : 114-116 (Ⅱ-b)
- 13) O'Sullivan H, Jennings F, Ward K, et al : Human bone marrow biochemical function and megaloblastic hematopoiesis after nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology 1981 ; 55 : 645-649 (Ⅱ-c)
- 14) Drummond JT, Matthews RG : Nitrous oxide degradation by cobalamin-dependent methionine synthase : Characterization of the reactions and products in the inactivation reaction. Biochemistry 1994 ; 33 : 3732-3741 (Ⅱ-c)

- 15) Shepard TH, Fink BR : Teratogenic activity of nitrous oxide in rat. In Fink BR : Toxicity of Anesthetics. Baltimore, Williams and Wilkins, 1968, p308 (動物実験) 1
- 16) Vieira E, Cleaton-Jones P, Austin JC, et al : Effect of low concentration of nitrous oxide on rat fetuses. Anesth Analg 1980 ; 59 : 157-177 (動物実験) 2
- 17) Mazze RI, Fujinaga M, Rice SA, et al : Reproduction and teratogenic effects of nitrous oxide, halothane, isoflurane and enflurane in Sprague-Dawley rats. Anesthesiology 1968 ; 64 : 339 (動物実験) 3
- 18) Mazze RI, Fujinaga M, Baden JM : Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, fentanyl and their combination in Sprague-Dawley rats. Br J Anaesth 1978 ; 59 : 1291 (動物実験) 4
- 19) Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, et al : Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. J Neurosci 2003 ; 23 : 876 (動物実験) 5
- 20) MacClaine RJ, Uemura K, de la Fuente SG, et al : General anesthesia improves fetal cerebral oxygenation without evidence of subsequent neuronal injury. J Cereb Blood Flow Metab 2005 ; 25 : 1060 (動物実験) 6
- 21) Pharoah PO, Alberman E, Doyle P, et al : Outcome of pregnancy among Women in anaesthetic practice. Lancet 1977 ; 1 : 34 (II-b) 7
- 22) Gauger VT, Voepel-Lewis T, Rubin P et al : A survey of obstetric complication and pregnancy outcome in paediatric and non-paediatric anaesthesiologists. Paediatr Anaesth 2003 ; 13 : 490 (II-b) 8
- 23) Brodsky JB, Choen EN, Brown BW : Surgery during pregnancy and fetal outcome. Am J Obstet Gynecol 1980 ; 138 : 1165 (II-b) 9
- 24) Mazze RI, Kallen B : Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy : A registry study of 5405 cases. Am J Obstet Gynecol 1989 ; 161 : 1178 (II-b) 10
- 25) Shinder SM, Webster GM : Maternal and fetal hazards of surgery. Am J Obstet Gynecol 1965 ; 92 : 891 (II-b) 11
- 26) Irestedt L : Current status of nitrous oxide for obstetric pain relief. Acta Anaesthesiol Scand 1994 ; 38 : 771 (III) 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

# アドレナリン adrenaline (別名: エピネフリン epinephrine)

●Ⅷ 循環作動薬の「アドレナリン」の頁へ ●Ⅻ その他の「アドレナリン」の頁へ

## 1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆  $\alpha$ ならびに  $\beta$ アドレナリン受容体に作用する。

### (2) 薬効

①循環器系に対する作用 ◆ 心臓の  $\beta_1$  アドレナリン受容体に作用し、洞房結節での陽性変時作用により心拍数を増加させ、陽性変力作用により心筋の収縮力を増強する。心拍量、心筋酸素消費量、心仕事量は増大する。心停止では、心静止を洞調律に復することがある。心室細動では細動波の振幅を増大させ、除細動を容易にする。冠動脈は拡張するが、末梢血管は収縮し、血圧を上昇させる。左房圧は上昇し、肺毛細血管濾過圧が上昇する。皮膚血管は収縮する。

②呼吸器系への作用 ◆ 非経口的または吸入で  $\beta_2$  アドレナリン受容体を刺激し、気管支平滑筋を弛緩させ、 $\alpha$ アドレナリン受容体に作用し気管支の小動脈を収縮させる。ヒスタミンの遊離を抑制する。

③眼への作用 ◆ 結膜の血管を収縮させ、虹彩筋を収縮させ散瞳する。房水の産生を抑制し、流出を促進させるので、眼圧は低下する。

④糖代謝への作用 ◆ 肝臓での糖生成を増加させ、組織での糖の取り込みを抑制し、膵臓からのインスリン分泌を抑制するので高血糖になる。筋肉での糖生成は増加し、乳酸が上昇する。カリウムが一過性に上昇し、引き続き低カリウム血症が持続する。

⑤子宮への作用 ◆ 子宮筋の  $\alpha$ ならびに  $\beta$ アドレナリン受容体に作用する。しかし、投与経路、投与量、ホルモン環境の状態により作用は異なる。妊娠末期では子宮収縮に拮抗し、分娩第2期を延長させる。

### (3) 薬物動態

①代謝 ◆ 交感神経細胞内に取り込まれるか、あるいは組織内で、主としてカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ、モノアミンオキシダーゼによって速やかに代謝・不活化される。

②排泄 ◆ 大部分がメタネフリン、そのグルクロン酸および硫酸抱合体、3-メトキシ-4-ヒドロキシマンデル酸等の代謝物として尿中に排泄される。

(4) 局所麻酔薬に添加したときの作用機序、薬効 ◆ 通常の局所麻酔薬には弱い血管拡張作用がある。この局所麻酔薬にアドレナリンを添加して用いた場合、 $\alpha$ アドレナリン受容体を介して局所麻酔薬投与部位の血管収縮が起きるため、理論的には局所での薬物の吸収が抑制されることによって最高血漿局所麻酔薬濃度の低下<sup>2,3)</sup>、局所麻酔薬の作用時間の延長がみられる<sup>4,5)</sup>。産科麻酔で用いられる局所麻酔薬の中では、血管拡張作用の強いロカインの方がプビパカインより最高血漿局所麻酔薬濃度の低下作用は強い。これらの効果は、局所麻酔薬との混合溶液のみならず麻酔薬とアドレナリンとの混合によってもみられる。しかし、局所麻酔薬にアドレナリンを添加して用いる目的はそれのみならず、 $\alpha_2$ 受容体を介して局所麻酔薬の神経遮断効果を増強させることの意義も大きい<sup>5-9)</sup>。プビパカイン塩酸塩にアドレナリン(30万倍希釈、0.0033 mg/mL)を添加することで、無痛分娩における最小局所麻酔薬濃度が約30%低下したとの報告がある<sup>10)</sup>。

血管内に吸収されたアドレナリンが、アドレナリン受容体を刺激することによって、心循環器系に影響を及ぼす可能性がある。事実、血管内に誤注された場合は血圧上昇、心拍数上昇、心電図上 ST 上昇がみられる。このことを利用して硬膜外麻酔の開始時の試験注入(テストドーズ)にアドレナリン添加局所麻酔薬を用いる。しかし、硬膜外腔に投与する通常量の局所麻酔薬に20万倍希釈(0.005 mg/mL)以下の濃度のアドレナリンを用いた場合は、血管内に吸収される量はごくわずかであり、その場合には $\beta$ 受容体を介して血圧が低下、心拍数が上昇することもある<sup>11,12)</sup>。ただしアドレナリンによる影響はそれほど大きくないため、血圧低下は十分な輸液で対応可能なことも多く、大量の昇圧薬を必要とすることは少ない。脊髄も膜下に投与した場合でも同様の鎮痛作用の増強効果がみられる<sup>5,6)</sup>。

## 2) 適応

産科的処置に区域麻酔を行うときにも、以下の(6)、(8)、(9)の目的で局所麻酔薬またはオピオイドにアドレナリンを添加する。ただし、硬膜外腔や脊髄も膜下へのアドレナリン投与は保険適応外である。

(1) 気管支痙攣 ◆ 気管支喘息、百日咳、慢性気管支炎、肺気腫などに基づく気管支痙攣に対し、気管支拡張薬として使用する。激しい喘息発作では頻呼吸で1回換気量が低下しているの、吸入より皮下投与が有効である。代謝性アシドーシスあるいは、粘調な気道の粘液があると気管支痙攣の治療効果は低下する。

(2) アナフィラキシー<sup>13)</sup> ◆ 薬物やラテックスなどに対するアレルギー反応として重度の上気道(喉頭)浮腫や下気道の浮腫(喘息)、心血管虚脱が起こることがあり、気道、呼吸、循環の緊急補助と同時に投与する。

(3) 急性低血圧またはショック時の補助治療 ◆ 心停止状態にないが変力効果または昇圧効果を必要とする患者にも使用できる。

(4) 症候性徐脈に対する代替薬<sup>13)</sup> ◆ 第1選択薬はアトロピン、ベisingであるが、これらの治療が無効のときに使用してもよい。

(5) 心停止の補助治療<sup>13)</sup> ◆ 自己心拍再開に重要な薬物であり、人工呼吸、心マッサージ、(心室細動、心室頻拍では)除細動やカルジオ

バージョンに引き続き、すべての心停止に対し使用される。 $\alpha$ アドレナリン作用により大動脈拡張期圧を上昇させ、冠動脈灌流圧を上げる。

- (6) 局所麻酔薬の作用延長、増強<sup>14)</sup>◆局所麻酔薬の血管内吸収を低下させ、作用持続時間を延長させる。
- (7) 手術時の局所出血の予防と治療<sup>15)</sup>◆生理食塩液または局所麻酔薬で希釈し、術野に用いることにより小動脈、毛細血管からの出血をコントロールする。
- (8) 局所麻酔薬の血管内誤投与の早期診断<sup>16,17)</sup>◆局所麻酔薬で希釈し、血管内に注入されると血圧が上昇し、頻脈となり、心電図でT波が平坦化する。
- (9) 最高血漿局所麻酔薬濃度の減少◆局所麻酔薬の血管内吸収を減らし、血中濃度上昇を抑制するため、局所麻酔薬中毒の危険性を減らす。

### 3) 使用法

- (1) 気管支痙攣<sup>13)</sup>◆0.01 mg/kg (1000 倍希釈, 1mg/mL)を3回に分けて20分間隔で皮下投与する。
- (2) アナフィラキシー<sup>13)</sup>◆筋注では0.3~0.5 mg (1000 倍希釈, 1mg/mL)を15~20分ごとに繰り返す。静注では0.1 mg (1万倍希釈, 0.1mg/mL)を5分以上かけてゆっくり投与する。1~4  $\mu$ g/min で持続静注するとアドレナリンの頻回反復投与が必要なくなる可能性がある。
- (3) 急性低血圧またはショック時の補助治療◆投与開始量は1  $\mu$ g/min であり、適宜調節する。
- (4) 症候性徐脈に対する代替薬<sup>13)</sup>◆2~10  $\mu$ g/min で持続静注を開始し、反応に応じて調節する。
- (5) 心停止の補助治療<sup>13)</sup>◆心肺蘇生時には静脈内、気管内、骨髄内、心腔内に投与できる。
  - ①静注◆1回1 mg (1 mL)を静注する。静脈路が末梢であれば20 mLの生理食塩液などで後押し静注する。必要であれば3~5分ごとに繰り返す。
  - ②気管内投与◆静注の2~2.5倍を5~10 mLの蒸留水で希釈し注入する。
  - ③骨髄内投与◆静注量と同じである。
  - ④新生児◆静注量は0.01~0.03 mg/kg である。必要であれば3~5分ごとに繰り返す。
- (6) 手術時の局所出血の予防と治療<sup>15)</sup>◆0.1%溶液を1万倍(0.1 mg/mL)から20万倍(5  $\mu$ g/mL)になるように、生理食塩液または局所麻酔薬に添加し、局所注入、散布する。鼻出血の予防、治療には1000倍希釈(1 mg/mL)から5000倍希釈(0.2 mg/mL)の溶液を局所に散布する。
- (7) 局所麻酔薬の血管内誤投与の早期診断<sup>16,17)</sup>◆0.1%溶液を、血管収縮薬未添加の局所麻酔薬20 mLに対して0.1 mL(20万倍, 5  $\mu$ g/mL)の割合に添加して、2~3 mLを投与し、心拍数、血圧、心電図変化を観察する。
- (8) メインドースでの使用◆テストドース以外にメインドースとして局所麻酔薬にアドレナリンを添加する場合は20万倍希釈(5  $\mu$ g/mL)から80万倍希釈(1.25  $\mu$ g/mL)の濃度で用いる。したがって、硬膜外麻酔に鎮痛作用の増強を目的として用いる場合、アドレナリン量としては、1回注入量としてなら100  $\mu$ g、単位時間あたりでは100  $\mu$ g/hrを超えない範囲で用いる。  
脊髄くも膜下麻酔に用いるアドレナリン量は、投与する局所麻酔薬の総 mL や総 mg に関係なく、最大200  $\mu$ g 以内にす。1/10以下の量であっても脊髄鎮痛の作用時間の延長がみられる。しかもこの効果は用量依存的でないため、最小限の用量を考慮すべきである。

### 4) 注意点

- (1) 基本的注意点◆点滴静注で大量の投与液が血管外に露出すると、局所の虚血性壊死が起こることがある。心肺蘇生時には炭酸水素ナトリウムとの混注は避ける。
- (2) 局所麻酔薬に添加して使用する際の注意点
  - ①アドレナリンの pH は2.3~5.0 であるため、局所麻酔薬に添加することにより、局所麻酔薬溶液の pH が減少し、作用発現時間が延長する可能性がある。 $\beta$ 受容体を介した母体体血圧の減少<sup>11,12)</sup>、子宮収縮の抑制<sup>18)</sup>、分娩時間の遷延の可能性があるため、必要最小限を用いる。分娩遷延が問題となれば、オキシトシンなどによる分娩促進が必要なこともある。
  - ②運動神経遮断効果が増強しやすいので、本邦では歩行可能な無痛分娩法は一般的でないが、妊婦が無痛分娩時に歩行を希望する場合には区域麻酔にアドレナリンを使用することは避けるべきである。
  - ③通常量では子宮胎盤血流を減少させないとの報告も多いが<sup>19)</sup>、元から子宮胎盤血流が減少しているような妊娠高血圧症候群や妊娠高血圧腎症などでは子宮胎盤血流が減少する可能性があるため注意を要する<sup>20)</sup>。
  - ④妊娠高血圧症候群や妊娠高血圧腎症では、元から血圧が上昇しているため、使用量によっては母体体血圧の上昇がみられる。
  - ⑤高用量のアドレナリンが直接脊髄に作用した場合は脊髄損傷の危険性があるが、最小限の使用量で用いる限り神経学的な合併症の報告はない。最小限の使用量での胎児心拍数の明らかな影響もみられない<sup>21)</sup>。
  - ⑥出生予後にも影響がみられていないが、胎児心拍基線細変動が減少することがあるので、胎児心電図モニターの解釈には慎重を要する。

- (3) 禁忌 ◆ $\alpha$ アドレナリン作動薬は心筋の不整脈閾値を低下させ、他の薬物、状態によっても増強される<sup>22)</sup>。 1
- ①ジギタリス製剤使用、急性心筋梗塞などで心筋が過敏になっているときは、併用により心室性不整脈が出現することがある。 2
- ②向精神薬（ブチロフェノン系薬物、フェノチアジン系薬物、イミノジベンジル系薬物、ゾレピン、チオチキセン、リスペリドン）◆これらの薬物の $\alpha$ 遮断作用により、本薬の $\beta$ 刺激作用が優位になり、低血圧が起こることがある。 3
- ③狭隅角で眼圧上昇の素因がある患者 ◆点眼・結膜下投与により閉塞隅角緑内障の発作を誘発することがある。 5
- ④局所麻酔薬に添加して用いる場合は、耳介、指趾、陰茎に投与しない。 6
- (4) 慎重投与 7
- ①揮発性吸入麻酔薬 ◆扁桃摘出術、形成外科手術で手術中の局所出血予防目的でアドレナリンが用いられることがある。揮発性吸入麻酔薬は心筋のカテコラミン感受性を増強させ、アドレナリン併用により心室性不整脈、心室細動を起こす危険性が増大する。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<sup>23)</sup>。しかし不整脈の報告が散見されるので、セボフルラン、イソフルランによる全身麻酔中のアドレナリンの使用は希釈濃度、投与速度、総投与量に留意し慎重に投与すべきである<sup>24)</sup>。 8
- ②イソプレナリン（イソプロテレノール）等の他のカテコラミン製剤、アドレナリン作動薬の併用 ◆これらの薬物の $\beta$ 刺激作用により、交感神経興奮作用が増強し、不整脈ときに心停止が起こることがあるので慎重に投与する。 13
- ③本剤の成分、交感神経作動薬に対し過敏症の既往歴がある患者 15
- ④高血圧、動脈硬化症、甲状腺機能亢進症、心室性頻拍等の重症不整脈がある患者 16
- ⑤糖尿病の患者 17
- ⑥精神神経症、コカイン中毒の患者 18
- ⑦その他 ◆肺気腫、高齢者、心疾患のある患者、小児等、脊髄くも膜下麻酔を行う患者 19
- (6) 相互作用 ◆モノアミン酸化酵素阻害薬、三環系抗鬱薬（イミプラミン、アミトリプチリン等）、分娩促進薬（オキシトシン等）、麦角アルカロイド類（エルゴタミン等）、ジギタリス製剤、キニジン、甲状腺製剤（チロキシン等）、非選択的 $\beta$ 遮断薬（プロプラノロール等）、血糖降下薬（インスリン等） 20
- (7) 副作用 23
- ①肺水腫 24
- ②その他の副作用 ◆心悸亢進、T波平低下、胸内苦悶、不整脈、顔面紅潮・蒼白、血圧異常上昇、頭痛、眩暈、不安、振戦、過敏症状等、嘔気・嘔吐、熱感、発汗 25
- 5) 参考文献 28
- （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） 29
- Hoffman BB, Lefkowitz RJ : Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds) ; Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York, McGrawHill, 1996, pp 204-209 (III) 31
  - McLintic AJ, Danskin FH, Reid JA, et al : Effect of adrenaline on extradural anaesthesia, plasma lignocaine concentrations and the feto-placental unit during elective caesarean section. Br J Anaesth 1991 ; 67 : 683-689 (I) 34
  - Burm AG, van Kleef JW, Galdines MP, et al : Epidural anesthesia with lidocaine and bupivacaine : effects of epinephrine on the plasma concentration profile. Anesth Analg 1986 ; 65 : 1281-1284 (I) 35
  - Gautier PE, Debry F, Fanard L, et al : Ambulatory combined spinal-epidural analgesia for labor. Influence of epinephrine on bupivacaine-sufentanil combination. Reg Anesth 1997 ; 22 : 143-149 (I) 36
  - Abouleish EI : Epinephrine improves the quality of spinal hyperbaric bupivacaine for cesarean section. Anesth Analg. 1987 ; 66 : 395-400 (I) 38
  - Soetens FM, Soetens MA, Vercauteren MP : Levobupivacaine-sufentanil with or without epinephrine during epidural labor analgesia. Anesth Analg 2006 ; 103 : 182-186 (I) 40
  - Okutomi T, Mochizuki J, Amano K, et al : The effect of intrathecal epinephrine on epidural infused analgesics during labor. Reg Anesth Pain Med 2003 ; 28 : 108-112 (I) 41
  - Okutomi T, Amano K, Morishima HO : Effect of standard diluted epinephrine infusion on epidural anesthesia in labor. Reg Anesth Pain Med 2000 ; 25 : 529-534 (I) 43
  - Okutomi T, Mochizuki J, Amano K, et al : Effect of epidural epinephrine infusion with bupivacaine on labor pain and mother-fetus outcome in humans. Reg Anesth Pain Med 2000 ; 25 : 228-234 (I) 44
  - Polley LS, Columb MO, Naughton NN, et al : Effect of epidural epinephrine on the minimum local analgesic concentration of epidural bupivacaine in labor. Anesthesiology 2002 ; 96 : 1123-1128 (I) 46
  - Alahuhta S, Räsänen J, Jouppila R, et al : Effects of extradural bupivacaine with adrenaline for caesarean section on uteroplacental and fetal circulation. Br J Anaesth 1991 ; 67 : 678-682 (II-c) 48
  - Grant GJ, Ramanathan S, Turndorf H : The maternal hemodynamic effects of bupivacaine-epinephrine mixture used for obstetrical anesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 1990 ; 34 : 543-547 (I) 49
  - American Heart Association. Inc. (日本語監修：野々木宏、他)：「第8章：成人のACLS」：AHA心肺蘇生と救急心血管治療のためのガイドライン 2010, シナジー, 東京, 2012, pp S739-S778 (II, III) 51

- 14) Niemi G, Breivik H : Epinephrine markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a small-dose infusion of ropivacaine, fentanyl, and epinephrine after major thoracic or abdominal surgery : a randomized, double-blinded crossover study with and without epinephrine. *Anesth Analg* 2002 ; 94 : 1598-1605 ( I )
- 15) 大川岩夫, 辻 ゆり, 真鍋雅信, 他 : エピネフリンの鼻粘膜収縮作用. *麻酔* 1992 ; 41 : 979-983 ( I )
- 16) Takahashi S, Tanaka M, Toyooka H : The efficacy of hemodynamic and T-wave criteria for detecting intravascular injection of epinephrine test dose in propofol-anesthetized adults. *Anesth Analg* 2002 ; 94 : 717-722 ( I )
- 17) Minzter BH, Johnson RF, Grimm BJ : The practice of thoracic epidural analgesia: a survey of academic medical centers in the United States. *Anesth Analg* 2002 ; 95 : 472-475 ( I )
- 18) Craft JB Jr, Epstein BS, Coakly CS : Effect of lidocaine with epinephrine versus lidocaine (plain) on induced labor. *Anesth Analg* 1972 ; 51 : 243-246 ( I )
- 19) Norris MC, Grieco W, Arkoosh VA : Dose continuous intravenous infusion of low-concentration epinephrine impair uterine blood flow in pregnant ewes ? *Reg Anesth* 1995 ; 20 : 206-211 (動物実験)
- 20) Alahuhta S, Räsänen J, Jouppila P, et al : Uteroplacental and fetal circulation during extradural bupivacaine-adrenaline and bupivacaine for caesarean section in hypertensive pregnancies with chronic fetal asphyxia. *Br J Anaesth* 1993 ; 71 : 348-353 ( I )
- 21) Abboud TK, Sheik-ol-Eslam A, Yanagi T, et al : Safety and efficacy of epinephrine added to bupivacaine for lumbar epidural analgesia in obstetrics. *Anesth Analg*. 1985 ; 64 : 585-591 ( I )
- 22) Kulier AH, Tumer LA, Vodacovic S, et al : Multiple agents potentiate  $\alpha 1$ -adrenoceptor-induced conduction depression in canine cardiac Purkinje fibers. *Anesthesiology* 2000 ; 92 : 1713-1721 ( I )
- 23) Navarro R, Weiskopf RB, Moore MA, et al : Humans anesthetized with sevoflurane or isoflurane have similar arrhythmic response to epinephrine. *Anesthesiology* 1994 ; 80 : 545-549 ( I )
- 24) 村川徳昭, 洪 浩彰, 坪 敏仁, 他 : 扁桃腺摘出術において止血用エピネフリン局注により循環不全を来した 2 症例. *麻酔* 1998 ; 47 : 955-962 ( II-c )

## アルプロスタジル alprostadil アルプロスタジルアルファデクス alprostadil alfadex

●Ⅷ 循環作動薬 の「アルプロスタジル, アルプロスタジルアルファデクス」の頁へ

●XI ペイン の「アルプロスタジル, アルプロスタジルアルファデクス」の頁へ

### 1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆血管平滑筋に直接作用して血管を拡張することによって、速やかな血圧下降作用を示す<sup>1,2)</sup>。調節性に優れ、重要臓器の血流を維持する<sup>3)</sup>。さらに血小板凝集抑制作用、赤血球変形能改善作用、活性酸素産生抑制作用を示す。また動脈管拡張作用を有し、動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存に有効である。

### (2) 薬効

①血圧低下作用 ◆手術患者に低血圧麻酔の目的で持続静注し、良好な血圧コントロールと術中出血量の有意な減少が認められている<sup>1,2)</sup>。

②肝血流・肝機能維持 ◆肝切除術患者や肝硬変症例において肝血流量を増加させ、術後の肝機能を改善する<sup>4,5)</sup>。

③腎血流・腎機能維持 ◆重症腎機能障害を合併した上腹部手術症例を対象とした検討では術中術後の腎機能低下を予防し<sup>6)</sup>、心臓手術においても人工心肺後の腎機能障害を予防する<sup>7)</sup>。

④肺血管拡張作用 ◆心臓手術後の重症肺高血圧に対して平均肺動脈圧、肺血管抵抗を有意に低下させる。なお、この場合、体血管抵抗も同様に低下する<sup>8)</sup>。

⑤血管拡張作用 ◆濃度依存性にラット胸部大動脈を弛緩させ、この作用には ATP 感受性カリウムチャネルが部分的に関与する<sup>9)</sup>。閉塞性動脈硬化症を有する患者に静注し、レーザードプラ法で測定した下肢末梢の血流量の有意な増加が認められる<sup>10)</sup>。

⑥血小板凝集抑制作用 ◆ADP やコラーゲンによる血小板凝集、粘着を抑制し<sup>11)</sup>、重症な四肢虚血患者において血管粘着因子を減少させ血管内皮機能を改善する<sup>12)</sup>。

⑦動脈管拡張作用 ◆動脈管の血流に依存する先天性心疾患を有する新生児において、動脈管を開存、血流を維持し、動脈血酸素分圧を上昇する<sup>13)</sup>。

⑧子宮収縮作用 ◆妊娠子宮に対し、子宮平滑筋に直接作用して子宮筋のプロスタグランジン E 受容体を刺激する。それにより、子宮の筋肉細胞内で ATP 依存性のカルシウム結合を阻害し、細胞外から細胞内にカルシウムが流入し筋収縮を起こす外因性の機序と、細胞内の筋小胞体からカルシウムが放出し筋収縮をきたす内因性の機序が考えられている<sup>14,15)</sup>。

### ⑨その他の臨床効果

a) 慢性動脈閉塞症 ◆四肢に虚血性徴候を有する慢性動脈閉塞症に対する静注での検討では、虚血性潰瘍の改善率が 77.4%、安静時疼痛の改善率が 76.9%であった<sup>16)</sup>。

b) 振動病 ◆振動病患者 107 例を対象とした二重盲検比較試験では、自覚症状の改善と末梢循環・神経・運動機能障害の回復が認められ、有効率 52%を示した<sup>17)</sup>。

c) 血行再建術後の血流維持 ◆慢性動脈閉塞症で動脈血行再建術施行症例において、血行再建部血管の開存率は退院時で 91%、術後 7 カ月経過時で 83%と高い開存率が認められた<sup>18)</sup>。

d) 疼痛に対する効果 ◆脊柱管狭窄症に伴う腰痛・下肢痛・痺れ感や帯状疱疹疼痛・帯状疱疹後神経痛などに対して効果を示し、間欠性跛行を有する患者の最大歩行距離や無痛歩行距離を有意に改善した<sup>19,20)</sup>。

### (3) 薬物動態

①正常肺動脈圧患者による検討では肺内代謝率は 77.6%であった<sup>21)</sup>。また平均 0.116 μg/kg/min の持続静注により血中濃度は投与 2.5 分で定常状態となり、投与終了 2.5 分で急速に低下する。

②健康成人に 60 μg を 2 時間持続静注したとき、注入後 5 分以内に血漿中プロスタグランジン E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) 濃度は 4.5 pg/mL に上昇し、持続静注終了時まで持続した。また半減期は 0.2 分 (α相) と 8.2 分 (β相) であった<sup>22)</sup>。

### 2) 適応

(1) 手術時の低血圧維持 (高血圧症または軽度の虚血性心疾患を合併する場合)

(2) 手術時の異常高血圧の緊急処置、妊娠高血圧症候群などで児娩出後も異常高血圧が認められる場合の救急処置

(3) 手術時の臓器血流維持、臓器機能維持 ◆保険適応外である。

(4) 慢性動脈閉塞症 (バージャー病、閉塞性動脈硬化症) における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善

(5) 振動病における末梢血行障害に伴う自覚症状の改善ならびに末梢循環・神経・運動機能障害の回復

(6) 血行再建術後の血流維持

(7) 動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存

(8) 脊柱管狭窄症に伴う自覚症状および歩行能力の改善 ◆保険適応外である。

- (9) オキシトシンや麦角製剤の投与でも子宮収縮が不十分な場合◆特に HELLP (溶血性貧血, 肝逸脱酵素上昇, 血小板数低下) 症候群などでの有用性が報告されている<sup>23-25)</sup>。動物実験では吸入麻酔薬による子宮筋弛緩作用も用量依存性に抑制することが報告されている<sup>26)</sup>。プロスタグランジン  $F_{2\alpha}$  の 10 倍との報告がある<sup>27)</sup>。

### 3) 使用法

- (1) 妊娠高血圧症候群などで分娩後も異常高血圧が認められる場合の救急処置, オキシトシンや麦角製剤の投与でも子宮収縮が不十分な場合◆  $0.1 \sim 0.2 \mu\text{g/kg/min}$  の速度で投与を開始し, 血圧の下降に注意しながら目的とする血圧まで下げ, 以後それを維持できる投与速度に調節する。なお低血圧を維持するためには, 通常  $0.02 \sim 0.2 \mu\text{g/kg/min}$  を必要とする。ただし, 血圧降下作用と子宮収縮作用の濃度の関係は明確ではない。

### 4) 注意点

#### (1) 基本的注意点

- ①作用には個人差があるので血圧を頻回に測定するとともに, 患者の全身状態を十分に管理しながら慎重に投与する。
- ②低血圧を必要とする手術では心電図, 尿量等により心機能や腎機能を監視する。
- ③低酸素性肺血管収縮反応の抑制が起こるため, 呼吸管理に注意する。
- ④過剰投与により著明な低血圧をきたした場合には投与を中止して, 処置を行う。その他の副作用があらわれた場合には投与速度を遅くするか投与を中止する。
- ⑤術後は患者の血圧が完全に回復するまで管理を行う。

#### (2) 禁忌

- ①重症の動脈硬化症および心あるいは脳に高度な循環障害のある患者(血流自己調節機能が障害されている可能性のある患者)
- ②重症の肝疾患, 腎疾患のある患者
- ③非代償性の高度の出血, ショック状態および呼吸不全の患者, 未治療の貧血患者
- ④妊婦または妊娠している可能性のある婦人
- ⑤本薬の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

#### (3) 慎重投与

- ①心不全のある患者◆心不全の増悪傾向があるとの報告がある。
- ②ウサギで眼圧上昇作用が報告されているので, 緑内障, 眼圧亢進のある患者◆ウサギで眼圧上昇作用が報告されている。
- ③ステロイド服用中の患者◆急性副腎不全を起こすことがある。
- ④出血傾向, または抗凝固薬を内服している患者◆出血傾向を助長することがある。

#### (4) 副作用

- ①重大な副作用◆ショック(頻度不明)を起こすことがあるので観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行う。
- ②その他の副作用
  - a)循環器◆心電図異常(ST 上昇・低下, T 波逆転・平低下), 頻脈, 低血圧, 不整脈
  - b)注射部◆静脈炎
  - c)肝臓◆AST・ALT の上昇等
  - d)その他◆ $\text{PaO}_2$  低下, 尿量低下, タキフィラキシー

- (5) 小児◆動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存以外の低出生体重児, 新生児, 乳児または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) Goto F, Otani E, Kato S, et al : Prostaglandin  $E_1$  as a hypotensive drug during general anaesthesia. *Anaesthesia* 1982 ; 37 : 530-535 (II-a)
- 2) Yukioka H, Asada K, Fujimori M, et al : Prostaglandin  $E_1$  as a hypotensive drug during general anesthesia for total hip replacement. *J Clin Anesth* 1993 ; 5 : 310-314 (I)
- 3) Fukusaki M, Nakamura T, Miyoshi H, et al : Splanchnic perfusion during controlled hypotension combined with acute hypervolemic hemodilution : a comparison with combination of acute normovolemic hemodilution-gastric intramucosal pH study. *J Clin Anesth* 2000 ; 12 : 421-426 (I)
- 4) Tsukada K, Sakaguchi T, Aono T, et al : Indocyanine green disappearance enhanced by prostaglandin  $E_1$  in patients with hepatic resection. *J Surg Rec* 1996 ; 66 : 64-68 (II-b)
- 5) Hanazaki K, Kajikawa S, Fujimori Y, et al : Effects of prostaglandin  $E_1$  administration during hepatectomy for chirrhotic hepato-

- cellular carcinoma. *Hepato-Gastroenterology* 2000 ; 47 : 461-464 (II-a)
- 6) 林田真和, 花岡一雄, 島田康弘, 他 : 全身・硬膜外併用麻酔下の上腹部手術におけるプロスタグランジン E<sub>1</sub> の臓器保護効果—第 2 部 : 低量プロスタグランジン E<sub>1</sub> の術中・術後の腎機能に及ぼす影響. *麻酔* 1997 ; 46 : 467-470 (II-a)
- 7) Abe K, Fujino Y, Sakakibara T : The effect of prostaglandin E<sub>1</sub> during cardiopulmonary bypass on renal function after cardiac surgery. *Eur J Clin Pharmacol* 1993 ; 45 : 217-220 (II-a)
- 8) Schmid ER, Bürki C, Engel MH, et al : Inhaled nitric oxide versus intravenous vasodilators in severe pulmonary hypertension after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999 ; 89 : 1108-1115 (I)
- 9) Eguchi S, Kawano T, Yinhua, et al : Effects of prostaglandin E<sub>1</sub> on vascular ATP-sensitive potassium channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007 ; 50 : 686-691 (*in vitro*)
- 10) Makino H, Aoki M, Hashiya N, et al : Increase in peripheral blood flow by intravenous administration of prostaglandin E<sub>1</sub> in patients with peripheral arterial disease, accompanied by up-regulation of hepatocyte growth factor. *Hypertens Res* 2004 ; 27 : 85-91 (II-c)
- 11) Tsuboi T, Hatano N, Nakatsuji K, et al : Pharmacological evaluation of OP 1206, a prostaglandin E<sub>1</sub> derivative, as an antianginal agent. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1980 ; 247 : 89-102 (*in vivo*)
- 12) Marchesi S, Pasqualini L, Lombardini R, et al : Prostaglandin E<sub>1</sub> improves endothelial function in critical limb ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003 ; 41 : 249-253 (II-c)
- 13) Hiraishi S, Fujino N, Saito K, et al : Responsiveness of the ductus arteriosus to prostaglandin E<sub>1</sub> assessed by combined cross sectional and pulsed Doppler echocardiography. *Br Heart J* 1989 ; 62 : 140-147 (II-c)
- 14) Anselmi E, D'Ocon P, Villar A : A comparison of uterine contraction induced by PGE<sub>1</sub> and oxytocin in Ca-free solution. *Prostaglandins* 1987 ; 34 : 351-358 (動物実験)
- 15) Villar A, D'Ocon M P, Anselmi E : Calcium requirement of uterine contraction induced by PGE<sub>1</sub> : Importance of intracellular calcium stores. *Prostaglandins* 1985 ; 30 : 491-496 (動物実験)
- 16) 塩野谷恵彦, 稲田 潔, 神谷喜作, 他 : 四肢慢性動脈閉塞症に対する PGE<sub>1</sub> 点滴静注療法. *外科治療* 1982 ; 47 : 259-264 (II-c)
- 17) 阿岸祐幸, 奥 哲夫, 岩川幸昌, 他 : 二重盲検法によるプロスタグランドインの振動障害治療効果の検討. *現代医療* 1981 ; 13 : 839-853 (I)
- 18) 田辺達三, 本間浩樹, 三島好雄, 他 : 末梢血管血行再建術における Prostaglandin E<sub>1</sub> 点滴静注の効果. *外科* 1980 ; 42 : 152-157 (II-c)
- 19) Mangiafico RA, Messina R, Attinà T, et al : Impact of a 4-week treatment with prostaglandin E<sub>1</sub> on health-related quality of life of patients with intermittent claudication. *Angiology* 2000 ; 51 : 441-449 (I)
- 20) 神山洋一郎, 白石正治, 長谷浩吉 : 帯状疱疹後神経痛に対する PGE<sub>1</sub> の治療効果. *炎症* 1991 ; 11 : 369-372 (II-c)
- 21) 荒井賢一 : 肺高血圧症患者におけるプロスタグランジン E<sub>1</sub> の肺内代謝. *麻酔* 1995 ; 44 : 536-541
- 22) Cawello W, Schweer H, Müller R, et al : Metabolism and pharmacokinetics of prostaglandin E<sub>1</sub> administered by intravenous infusion in human subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1994 ; 46 : 275-277 (II-c)
- 23) 高橋宏行, 佐藤東玄, 崎尾秀彰 : HELLP 症候群の麻酔経験. *麻酔* 1996 ; 45 : 1380-1383 (症例報告)
- 24) 日野博文, 青木 正, 高橋敬蔵, 他 : HELLP 症候群を合併した緊急帝王切開術にプロスタグランジン E<sub>1</sub> を使用した 1 症例. *麻酔* 1995 ; 44 : 124-129 (症例報告)
- 25) 中島秀晶, 田部井徹, 市川 尚 : プロスタグランドイン 500 を用いて, 帝王切開術中, 及び術後の血圧コントロールを行った一症例. *日産婦産科雑誌* 1990 ; 20 : 180-183 (症例報告)
- 26) Ohashi Y, Sumikura H, Tateda T : Inhibitory effect of alprostadil against sevoflurane-induced myometrial relaxation in rats. *J Anesth* 2007 ; 21 : 361-366 (動物実験)
- 27) 大島 清, 松本公一郎, 穂本 晃, 他 : 妊孕現象をめぐる Prostaglandins の薬理作用. *日産婦会誌* 1987 ; 39 : 2036-2042 (動物実験)

## 1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆中脳網様体や大脳皮質などの上行性網様体賦活系の抑制が考えられているが、いまだ十分解明されていない。

## (2) 薬 効

## ①麻酔作用

a) 健康成人および手術患者で麻酔の導入および覚醒は速やかで、軽度の気道刺激性があるが、唾液および気管の分泌刺激は少なく、咽頭・喉頭反射は速やかに消失する。麻酔深度は容易に調節できる。最小肺泡濃度 (MAC) は1~6カ月児の1.87%を最高に、年齢を経るに従って減少し、20歳代で1.28%、60歳代では1.05%まで減少する<sup>1,2)</sup>。また鎮静薬などの併用でMACは減少し、女性は妊娠によりMACが減少する<sup>3)</sup>。

b) 産後6週以降や非妊時の女性 MAC 1.04~1.075%に対して、妊娠中や産後24~36時間では0.775%であった。

## ②中枢神経への作用

a) 脳 波 ◆低濃度から高振幅徐波傾向を示し、外科的麻酔深度で群発抑制があらわれる。痙攣を示唆する脳波所見は認められない。また、過換気を行っても棘波や痙攣様脳波は誘発されない。ただし、Bispectral index (BIS) 値の研究によると、吸入濃度を0.8%から1.6%に上昇させたところ、若年層ではBIS値が低下したものが多く、高齢層ではBIS値が上昇するものが多かった<sup>4)</sup>。

b) 脳血流 ◆イソフルラン1.1MACを吸入させ体循環圧を保持した状態において、覚醒時と比較して脳血流は19%増加する<sup>5)</sup>。また脳酸素消費量は低下する(ネコ)<sup>6)</sup>。1.5MAC程度ならPaCO<sub>2</sub>に対する脳血管の反応性が保たれ、過換気により頭蓋内圧を低下させる。

## ③神経筋接合部への作用 ◆神経筋伝達を抑制し、筋弛緩作用を示す。

④呼吸器系への作用 ◆麻酔深度の増加に伴い1回換気量は低下し、呼吸数は不変または増加する。他の吸入麻酔薬と同様、本薬の呼吸抑制作用は強く、必要に応じて補助ないし調節呼吸を行うのが望ましい。また、気管支平滑筋を弛緩させ、気道抵抗を減弱させる。低酸素性肺血管収縮(HPV)も用量依存性に障害するといわれている。

⑤循環器系への作用 ◆心筋収縮能を低下させるが、心拍数が上昇するため、心拍出量はほぼ一定である。維持中は麻酔深度が深くなるにつれて末梢血管抵抗が低下するため血圧は低下する。心筋のアドレナリンに対する感受性を軽度高める。

⑥肝臓への作用 ◆門脈血流を減少させるが、イソフルランは肝類洞の血流速度を増加させ、この結果、微小血管血流は比較的維持される(ブタ)<sup>7)</sup>。肝動脈緩衝反応を維持する(イヌ)<sup>8)</sup>。

⑦腎臓への作用 ◆腎糸球体濾過量を低下させるが、直接腎機能を悪化させるとの報告はない。また、代謝率が低いため、血清無機フッ素の上昇はわずかで腎毒性の可能性は少ない。

⑧産科領域に関連する薬効 ◆一般に妊娠により吸入麻酔薬のMACは減少する<sup>9)</sup>。妊娠初期(8~12週)のイソフルランのMACは非妊婦に比べて28%減少する<sup>10)</sup>。出産後25~72時間で非妊婦時のレベルに回復する<sup>11,12)</sup>。妊娠中のMACの減少の機序については、痛みに対する閾値の進行性増加<sup>13)</sup>やプロゲステロンとの関係が指摘されていたが、血漿中プロゲステロン濃度とMAC値は必ずしも相関を示していない。

## (3) 薬物動態

①血中濃度 ◆健康成人に本薬1.2または1.8%を1時間吸入させると、動脈血中濃度は速やかに上昇した。吸入終了時の動脈血中濃度はそれぞれ、平均7.1mg/dL、10.1mg/dLであった。吸入中止10分後(覚醒時間とはほぼ一致)の動脈血中濃度はそれぞれ、平均1.7mg/dL、2.9mg/dLと、速やかに低下した。消失半減期は第1相半減期が2.2~2.8分、第2相半減期が50.2~51.0分であった。

| 年齢     | 純酸素  | 亜酸化窒素：<br>酸素=7:3 |
|--------|------|------------------|
| 0~1カ月  | 1.60 | —                |
| 1~6カ月  | 1.87 | —                |
| 6~12カ月 | 1.80 | —                |
| 1~3歳   | 1.60 | —                |
| 3~5歳   | 1.60 | —                |
| 26±4歳  | 1.28 | 0.56             |
| 44±7歳  | 1.15 | 0.50             |
| 64±5歳  | 1.05 | 0.37             |

②代謝・排泄 ◆手術患者をイソフルラン1.2%で1~2時間麻酔したとき、平均92.3%が未変化体のまま呼気中より排泄された。平均0.43%が有機および無機フッ化物として尿中に排泄され、本薬の代謝率は極めて低い<sup>14)</sup>。

## 2) 適 応

- (1) 全身麻酔時の導入および維持
- (2) 喘息重積発作
- (3) 痙攣重積発作

## 3) 使用法

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。

- (1) 導 入 ◆麻酔の導入時には妊婦は機能的残気量が低下しており、容易に低酸素血症になるため、十分に 100%酸素で酸素化を行う。妊婦はフルストマックとして扱い、多くはクラッシュ導入で行う。
- (2) 維 持 ◆麻酔の導入から児の娩出まではイソフルランの濃度を最小限度にして、児の娩出までは通常は酸素、亜酸化窒素または酸素・空気に加えて、呼気終末濃度 0.5%のイソフルランが使用される。児の娩出後も子宮収縮に対する影響を考慮して、母児の状態に応じて使用濃度を最小限にするため、オピオイド鎮痛剤を併用する。

## 4) 注意点

## (1) 基本的注意点

- ①麻酔を行う際は、原則としてあらかじめ絶食させておくこと。
- ②麻酔中は気道に注意して、呼吸・循環に対する観察を怠らないこと。
- ③麻酔の深度は手術、検査に必要な最低の深さにとどめること。
- ④正確な濃度の気体を供給できるイソフルラン専用気化器を使用すること。

## (2) 禁 忌

- ①本薬または他のハロゲン化麻酔薬に対して過敏症のある患者
- ②血族に悪性高熱がみられた患者（悪性高熱があらわれやすいとの報告がある）

## (3) 副作用

- ①悪性高熱
- ②呼 吸 ◆呼吸抑制が起こる。また、咳、喉頭痙攣などがあることがある。
- ③循 環 ◆用量依存性に血圧低下が起こる。また、頻脈が起こることがある。
- ④肝障害 ◆一過性の逸脱酵素上昇から致死的肝障害に至るまでの様々な程度で肝障害が発生するが、発生頻度はまれである。
- ⑤一酸化炭素発生 ◆乾燥した二酸化炭素吸収剤（ソーダライム、バラライム）を用いると一酸化炭素が発生しやすい。水分を含んだ二酸化炭素吸収剤では一酸化炭素は発生しない。乾燥した二酸化炭素吸収剤は使用すべきではない。
- ⑥消化器症状 ◆術後嘔気・嘔吐が起こることがある。
- ⑦本邦でみられていない海外での副作用報告
  - a) 術後イレウス（米国、ドイツの添付文書より）
  - b) 白血球の増加（ドイツの添付文書より）
  - c) 知的機能のわずかな低下（米国の添付文書より）

## (4) 併用注意薬物

- ①アドレナリン ◆イソフルランは、セボフルランよりも不整脈が発生しやすい。麻酔中のヒト 50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量は 6.7  $\mu\text{g}/\text{kg}$ （粘膜下投与）である<sup>15)</sup>。この量は 60 kg のヒトの場合、20 万倍アドレナリン希釈液（5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）80 mL に相当する。
- ②非脱分極性筋弛緩薬
  - a) イソフルランは非脱分極性筋弛緩薬の作用を増強するため、本薬による麻酔中に非脱分極性筋弛緩薬を投与する場合には減量する。
  - b) イソフルランはスキサメトニウムによる phase II ブロックを増強する。

- (5) 妊 婦 ◆妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦（3 カ月以内）または妊娠している可能性のある婦人には、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こと。イソフルランによる催奇形性に関するデータはない。胎盤通過性に関しては、他の揮発性吸入麻酔薬と同様に、高脂溶性であり分子量も小さいため容易に胎児に移行する。帝王切開時の使用においては、高濃度になればなるほど吸入時間が長くなればなるほど出生児睡眠の危険性が増大するため、できるだけ児娩出までは低濃度で吸入時間を短縮するように努める。イソフルランは母体血から胎児血へ移行する。50%の亜酸化窒素とともに 0.5%のイソフルランで麻酔した場合、1%セボフルランまたは脊髄くも膜下麻酔と比較して児のアプガースコアおよび NACS スコアに差は認められない<sup>16)</sup>。吸入麻酔薬は子宮筋を弛緩させ、高濃度の吸入麻酔薬は子宮収縮を抑制し、弛緩出血の原因になる。しかし、オキシトシンに対する子宮収縮は 0.8~1.0MAC 以下の吸入麻酔薬では保たれている。

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<sup>17)</sup>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。

## 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) Cameron CB, Robinson S, Gregory GA : The minimum anesthetic concentration of isoflurane in children. *Anesth Analg* 1984 ; 63 : 418-420 (Ⅱ-b)
  - 2) Stevens WD, Dolan WM, Gibbons RT, et al : Minimum alveolar concentrations (MAC) of isoflurane with and without nitrous oxide in patients of various ages. *Anesthesiology* ; 1975 : 197-200 (Ⅱ-b)
  - 3) Zhou HH, Norman P, DeLima LG, et al : The minimum alveolar concentration of isoflurane in patients undergoing bilateral tubal ligation in the postpartum period. *Anesthesiology* 1995 ; 82 : 1363-1368 (Ⅰ)
  - 4) Detsch O, Schneider G, Werner C, et al : Increasing isoflurane concentration may cause paradoxical increase in the EEG bispectral index in surgical patients. *Br J Anaesth* 2000 ; 84 : 33-37 (Ⅰ)
  - 5) Drummond JC, Patel PM, Miller RD : 脳生理と麻酔薬・麻酔法の影響：ミラー麻酔科学第1版，メディカルサイエンス・インターナショナル，東京，2007：pp 639-673 (Ⅲ)
  - 6) Todd MM, Drummond JC : A comparison of the cerebrovascular and metabolic effects of halothane and isoflurane in the cat. *Anesthesiology* 1984 ; 60 : 276-282. (動物実験)
  - 7) Noldge GFE, Priebe HJ, Kopp KH : Differences in effects of isoflurane and enflurane on splanchnic oxygenation and hepatic metabolism in the pig. *Anesth Analg* 1990 ; 71 : 258-267 (動物実験)
  - 8) Matsumoto N, Kotzumi M, Sugai M : Hepatobectomy-induced depression of hepatic circulation and metabolism in the dog is counteracted by isoflurane, but not by halothane. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999 ; 43 : 850-854 (動物実験)
  - 9) Chan MT, Mainland P, Gin T : Minimum alveolar concentration of halothane and enflurane are decreased in early pregnancy. *Anesthesiology* 1996 ; 85 : 782-786 (Ⅰ)
  - 10) Gin T, Chan MT : Decreased minimum alveolar concentration of isoflurane in pregnant humans. *Anesthesiology* 1994 ; 81 : 829-832 (Ⅰ)
  - 11) Zhou HH, Norman P, DeLima LG, et al : The minimum alveolar concentration of isoflurane in patients undergoing bilateral tubal ligation in the postpartum period. *Anesthesiology* 1995 ; 82 : 1364-1368 (Ⅰ)
  - 12) Chan MT, Gin T : Postpartum changes in the minimum alveolar concentration of isoflurane. *Anesthesiology* 1995 ; 82 : 1360-1363 (Ⅱ-c)
  - 13) Gintzler AR : Endorphin-mediated increases in pain threshold during pregnancy. *Science* 1980 ; 210 : 193-195 (動物実験)
  - 14) 酒井資之，大隅昭幸，矢野博文，他：イソフルレンの吸収，分解，排泄に関する臨床的研究. *麻酔* 1987 ; 36 : 1560-1565 (Ⅱ-c)
  - 15) Johnston RR, Eger EI II, Wilson C : A comparative interaction of epinephrine with enflurane, isoflurane, and halothane in man. *Anesth Analg* 1976 ; 55 : 709-712 (Ⅱ-a)
  - 16) Gambling DR, Sharma SK, White PF, et al : Use of sevoflurane during elective cesarean birth : a comparison with isoflurane and spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1995 ; 81 : 90-95 (Ⅰ)
  - 17) Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, et al : Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci* 2003 ; 23 : 876-882 (動物実験)

**エフェドリン塩酸塩** ephedrine hydrochloride (別名: 塩酸エフェドリン)

●Ⅷ 循環作動薬 の「エフェドリン塩酸塩」の頁へ

**1) 薬理作用**

(1) 作用機序 ◆化学構造にカテコール核を含まない交感神経系作動性アミンで、 $\alpha$ および $\beta$ アドレナリン受容体刺激作用がある。作用機序は受容体への直接作用、交感神経の節後神経終末に存在するシナプス小胞から取り込まれ神経終末からノルアドレナリンの遊離を増強させることによる間接作用も有している<sup>1,2)</sup>。また、モノアミンオキシダーゼを抑制する作用もある。短時間の頻回投与により、小胞内のノルアドレナリンが枯渇することや、継続的なアドレナリン受容体刺激により、作用が減弱するタキフィラキシーが生じることが特徴である。アドレナリンに類似した心血管系に対する作用を有する。

**(2) 薬 効**

- ①心血管系に対する作用 ◆心血管系に対する作用は、心拍数と心拍出量の増加である。血管収縮作用は $\alpha_1$ 作用と $\beta_2$ 作用のバランスにて生じ、受容体の分布状態など血管の特性に依存して、通常その変化は一定ではない。血圧は通常上昇して、特に収縮期血圧の上昇が著明である。心筋の刺激性が亢進して不整脈を誘発する可能性がある。
- ②交感神経系の賦活によって、体動に伴う嘔気を軽減するという報告がある<sup>3)</sup>。
- ③フェンタニルで誘発される咳嗽を抑制するという報告がある<sup>4)</sup>。
- ④その他 ◆気管支拡張作用、尿道括約筋収縮作用、中枢神経刺激作用を有する。

**(3) 薬物動態**

- ①5～10mgの静注での作用発現には1～2分が必要で、その最大効果は4分程度で生じる<sup>5)</sup>。そして効果は約10～15分持続する。筋注では1時間持続する<sup>6)</sup>。
- ②半減期は3～6時間で、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼで代謝されず、モノアミンオキシダーゼによりわずかに酸化的に脱アミノ化される。
- ③大部分は不変のまま尿中に排泄される。エフェドリン塩酸塩を25mg(遊離塩基換算)静注した1例では、未変化体エフェドリンの尿中(pH4.5～5.5)排泄速度において、明確な2相性の減少が認められた<sup>7)</sup>。
- ④ヒトでの臍帯静脈/母体動脈血漿中濃度比(UV/MA比)は1.13と報告されている。

**2) 適 応**

注射剤では次の(1)、(3)、(4)が保険適応となる。

- (1) 麻酔時の血圧低下 ◆脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔および全身麻酔中の血圧低下あるいは周術期の低血圧時に静注する。血圧を上昇させる目的に使用する場合、その欠点は頻脈、不整脈、効果発現までにやや時間が必要、効果が持続することで、虚血性心疾患のリスク患者などへの投与は注意が必要である。従来は、脊髄くも膜下麻酔の帝王切開術時には子宮血流量を減少させない利点から第1選択薬と使用されていたが、近年、胎内に移行したエフェドリンが二酸化炭素の産生増加をもたらして胎児がアシドーシスになる可能性が高くなると報告され、必ずしも第1選択薬ではなくなっている<sup>8,9)</sup>。
- (2) 周術期の血管迷走神経反射 ◆高度の徐脈、低血圧をきたすため、エフェドリンの投与が推奨される<sup>10)</sup>。しかし一方で、迷走神経反射が亢進している状態でエフェドリンを投与することで冠攣縮が起こりやすくなる可能性も指摘されており、注意が必要である<sup>11)</sup>。
- (3) 次の疾患に伴う咳嗽 ◆気管支喘息、喘息性(様)気管支炎、感冒、急性気管支炎、慢性気管支炎、肺結核、上気道炎(咽喉頭炎、鼻カタル)
- (4) 鼻粘膜の充血、腫脹

**3) 使用法**

- (1) 注射剤 ◆低血圧の治療には、非経口的に投与し、反応をみながら調節する。
  - ①静注では1回に4～8mgを緩徐に投与する(適宜増減)。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。静注する場合には、血圧の異常上昇をきたさないよう慎重に投与すること。
  - ②筋注、皮下注では1回に20～40mgを使用する(適宜増減)。
- (2) 経口剤 ◆経口剤には、錠剤、散剤があり、1回12.5～25mg、1日1～3回投与する(適宜増減)。

**4) 注意点****(1) 基本的注意点**

- ①用法・用量どおりに使用しても効果が認められない場合には、本薬が適当でないと考えられるので中止する。血圧を上昇させる目的で使用する場合、三環系抗鬱薬服用など節後神経終末に存在するノルアドレナリンが枯渇している状態では効果が減弱する可能性がある。

- ②麻酔時の血圧降下に対する治療において、麻酔以外の原因が関与していることが考えられる場合には、その原因に対する治療を優先する。
- ③麻酔時の血圧降下に対する予防を目的とした本薬の投与は行わないこと。帝王切開時の本薬の予防投与により、母体の高血圧および頻脈、胎児アシドーシスが発現したとの報告がある<sup>9,12,13)</sup>。
- ④麻酔時の血圧降下に使用する場合は、脈拍数、心電図の連続監視下で、頻回に血圧を測定しながら投与する。
- ⑤過度に使用を続けた場合、不整脈、場合によっては心停止を起こすことがあり、特に注射ではその傾向が強いため使用が過度にならないように注意する。
- ⑥併用注意◆相互作用として次の点に注意する。
- キサンチン誘導体(テオフィリンなど)、ステロイド薬、利尿薬の併用で血清カリウム低下作用が増強される。
  - オキシトシンとの併用で血圧上昇作用が増強される。
  - ジギタリス製剤との併用で不整脈が誘発されることがある。

## (2) 禁忌

- ①カテコラミン(アドレナリン、イソプレナリン、ドパミンなど)を投与中の患者◆交感神経刺激作用が増強され不整脈、心停止を起こすことがある<sup>14,15)</sup>。
- ②心室細動、心室頻拍、冠攣縮またはその既往のある患者◆症状が悪化または再発することがある<sup>16)</sup>。
- ③慎重投与
- 甲状腺機能亢進症の患者◆甲状腺機能亢進症の悪化することがある。
  - 高血圧症の患者◆血圧上昇作用がある。
  - 心疾患のある患者◆心刺激作用がある。
  - 糖尿病の患者◆血糖が上昇することがある。
  - 緑内障の患者◆眼圧が上昇することがある。
  - 前立腺肥大症の患者◆排尿障害が悪化することがある。

## (3) 副作用

- ①精神神経系◆長期連用により不安、幻覚、妄想を伴う精神症状が出現した場合には中止する。その他、頭痛、振戦、不眠、眩暈、発汗、神経過敏、脱力感が出現することがある。
- ②消化器系◆嘔気、嘔吐、食欲不振が生じることがある。
- ③過敏症◆発疹が出現した場合には中止する。
- (4)妊婦◆脊髄くも膜下麻酔における昇圧薬としては、子宮胎盤循環を悪化させない利点がある。一方、短時間の反復投与によるタキフィラキシーや心疾患合併妊婦では $\beta_1$ 受容体刺激作用による頻脈などが問題となる。

## 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)

- Kobayashi S, Endou M, Sakuraya F, et al : The sympathomimetic actions of l-ephedrine and d-pseudoephedrine : Direct receptor activation or norepinephrine release? *Anesth Analg* 2003 ; 97 : 1239-1245 (動物実験)
- Liles JT, Dabisch PA, Hude KE, et al : Pressor responses to ephedrine are mediated by a direct mechanism in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2006 ; 316 : 95-105 (動物実験)
- Rothenberg DM, Parnass SM, Litwack K, et al : Efficacy of ephedrine in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1991 ; 72 : 58-61 (Ⅰ)
- Lin CS, Sun WZ, Chan WH, et al : Intravenous lidocaine and ephedrine, but not propofol, suppress fentanyl-induced cough. *Can J Anesth* 2004 ; 51 : 654-659 (Ⅰ)
- Rådstörm M, Bengtsson J, Ederberg S, et al : Effects of ephedrine on oxygen consumption and cardiac output. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995 ; 39 : 1084-1087 (Ⅰ)
- Robert K. Stoelthing : *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*, 3rd ed., Lippincott-Raven, Philadelphia, 1999, pp259-277 (Ⅲ)
- Wilkinson GR, Beckett AH : Absorption metabolism and excretion of the ephedrine in man. I. The influence of urinary pH and urine volume output. *J Pharmacol Exp Ther* 1968 ; 162 : 139-147 (Ⅱ-b)
- Lee A, Ngan Kee WD, Gin T : A quantitative, systematic review of randomized controlled trials of ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2002 ; 94 : 920-926 (Ⅰ)
- Cooper DW, Carpentier M, Mowbray P, et al : Fetal and maternal effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2002 ; 97 : 1582-1590 (Ⅰ)
- Kinsella SM, Tuckey JP : Perioperative bradycardia and asystole : relationship to vasovagal syncope and the Bezold-Jarisch reflex. *Br J Anaesth* 2001 ; 86 : 859-868 (Ⅲ)
- Wahl A, Eberli FR, Thomson DA, et al : Coronary artery spasm and non-Q-wave myocardial infarction following intravenous ephedrine in two healthy women under spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 2002 ; 89 : 519-523 (症例報告)
- Shearer VE, Ramin SM, Wallace DH, et al : Fetal effects of prophylactic ephedrine and maternal hypotension during regional

- anesthesia for cesarean section. J Matern Fetal Med 1996 ; 5 : 79-84 (Ⅱ-b)
- 13) Ngan Kee WD, Khaw KS, Lee BB, et al : A dose-response study of prophylactic intravenous ephedrine for the prevention of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. Anesth Analg 2000 ; 90 : 1390-1395 (Ⅱ-b)
- 14) 田代尊久, 田代智子, 安達晋至, 他 : 術中心停止を契機に判明した特発性心室頻拍の 1 症例. 臨床麻酔 1997 ; 21 : 1397-1400 (Ⅱ-b)
- 15) 和田弘樹, 足立裕史, 尾阪将人, 他 : TUR 症候群に冠血管攣縮を併発した 1 症例. 臨床麻酔 2000 ; 24 : 103-104 (Ⅱ-b)
- 16) Hirabayashi Y, Saitoh K, Fukuda H, et al : Coronary artery spasm after ephedrine in a patient with high spinal anesthesia. Anesthesiology 1995 ; 84 : 221-224 (症例報告)

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

## オキシトシン oxytocin

### 1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆内因性オキシトシンは、視床下部の視索上核と室旁核で合成され、脳下垂体後葉に蓄えられる、9つのアミノ酸残基からなる神経ペプチドホルモンである。外因性オキシトシンは合成されたものである。

### (2) 薬効

①子宮平滑筋に直接作用し、子宮の律動的な収縮を起こす。自発性の子宮収縮の頻度を増し、程度を高める。主として子宮底部に作用し、子宮頸部にはほとんど作用しない。その感受性は妊娠時期により異なり、特に妊娠末期、分娩中の子宮に強く作用する。非妊娠時の子宮はバソプレシンに対する感受性の方が強い。

②乳腺組織内の平滑筋に作用して収縮させ、射乳を起こす。

③血管を拡張させ、血圧を下降させる。

### (3) 薬物動態

①オキシトシナーゼにより速やかに分解される。妊婦における半減期は1～6分であり、20分で90～100%が尿中に排泄される。持続静注では、30分後に定常状態となる。

②胎児への移行について、血液/胎盤関門を通過するとする報告と通過しないという報告がある。乳汁中へは移行するが、児への影響はないとされている。

### 2) 適応

(1) 分娩誘発、微弱陣痛

(2) 弛緩出血、胎盤娩出前後、子宮復古不全、流産、人工妊娠中絶

(3) 帝王切開術の胎児娩出後の弛緩出血、子宮復古不全の予防および治療

### 3) 使用法

(1) 分娩誘発、微弱陣痛 ◆オキシトシンに対する感受性は妊娠週数でも個人差が大きいので、最低濃度から開始し漸増していく。1～3mU/min から開始し、20分から40分に1～2mU/min で増量していく。胎児心拍数パターンの異常が認められない限り、有効陣痛が得られるまで増量し、その段階で維持量とする<sup>1)</sup>。最大投与量は20mU/min である。

(2) 帝王切開術、弛緩出血、胎盤娩出前後、子宮復古不全、流産、人工妊娠中絶

①点滴静注法 ◆オキシトシン 5～10 単位を生理食塩水や乳酸リンゲル液 500mL に混和し、子宮の収縮状況を観察しながら適宜増減する。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(ED<sub>90</sub>)は陣痛が発来していない妊婦では、0.35 単位<sup>2)</sup>、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<sup>3)</sup>。持続投与する場合のED<sub>90</sub>は0.29U/min であった<sup>4)</sup>。

②筋注法 ◆5～10 単位を緩徐に筋注する。

③子宮筋注法 ◆5～10 単位を子宮筋層内に直接投与する。

### 4) 注意点

#### (1) 基本的注意点

①バソプレシン作用 ◆同じ下垂体後葉ホルモンのバソプレシンとは2つのアミノ酸残基が異なるだけであり、合成されたオキシトシンであっても弱いバソプレシン様作用を持つ。そのため、血管収縮作用および抗利尿作用を有し、血圧上昇および水貯留があらわれることがある。本薬が生理食塩水や乳酸リンゲル液等とともに投与されれば問題となることはほとんどないが、低張液との投与は避けた方がよい。

②循環動態への影響 ◆ボラス投与は、末梢血管の拡張をもたらす、血圧低下を招く。心拍数も増加するため、心拍出量としては上昇するが、局所麻酔や全身麻酔下では、交感神経遮断や神経節遮断があるため、作用が大きく出現しやすい<sup>5,6)</sup>。心拍出量増加の結果として、肺動脈圧、肺動脈楔入圧の一過性の上昇も認める<sup>7)</sup>。また、循環血液量減少時や心疾患患者においても注意が必要である<sup>6)</sup>。このため、ボラス投与は避けるべきであり、静注する場合は、血圧等に注意しながら緩徐に行う。

③心電図変化 ◆心室性期外収縮やST～T変化、T波の平坦化、QT間隔の延長等の心電図変化を認めることがある<sup>8)</sup>。これらの変化は長くは続かず、10分以内に消失することが多い<sup>9)</sup>。

#### ④投与法

a) 子宮筋注法に静注を上回るメリットはない<sup>6,10)</sup>。

b) 筋注は、やむを得ない場合にのみ、必要最小限に行い、同一部位への反復注射は避ける。また神経走行部位を避け、激痛の訴

- えや血液の逆流のないことを確認すること。 1
- c) 陣痛促進以外の目的で使用するオキシトシンの投与速度に関する一定の見解はない<sup>11,12)</sup>。 2
- ⑤本薬は、子宮収縮作用を有するが頸管軟化作用はないため、頸管熟化の不良な症例に使用しても、陣痛が増強するのみで分娩 3  
が進行しないことが多い。 4
- ⑥分娩誘発、微弱陣痛の治療の目的で使用するにあたり、全前置胎盤、児頭骨盤不均衡、プロスタグランジン製剤投与中は、オキシト 5  
シンの投与は禁忌である。前置胎盤、常位胎盤早期剥離、過強陣痛、胎児機能不全、切迫子宮破裂は、原則禁忌である。また、高 6  
年初産婦や児頭骨盤不均衡、胎位異常など経膈分娩が困難である可能性のあるもの、帝王切開および子宮手術の既往のある患 7  
者など子宮破裂の可能性のある妊婦に対しては、慎重に投与する。 8
- ⑦妊娠高血圧症候群、心・腎・血管障害のある患者では、血圧下降による臓器虚血に留意し、慎重に投与する。 9
- ⑧本薬による子宮収縮パターンは、分娩終末期に出現するような比較的内圧が高く周期も規則的な収縮が、投与開始の比較的早期 10  
から出現し、次第に間隔が短縮していくことが多い<sup>1)</sup>。 11
- 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。 12
- 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。 13

## 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 16  
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) 17
- 1) 日本産婦人科学会：産婦人科研修の必修知識。日本産婦人科学会，2004，pp 288-290（Ⅲ） 18
  - 2) Carvalho JC, Balki M, Kingdom J, et al : Oxytocin requirements at elective cesarean delivery: a dose-finding study. Obstet Gy- 19  
necol 2004 ; 104 : 1005-1010（Ⅰ）
  - 3) Balki M, Ronayne M, Davies S, et al : Minimum oxytocin dose requirement after cesarean delivery for labor arrest. Obstet Gy- 20  
necol 2006 ; 107 : 45-50（Ⅰ）
  - 4) George RB, McKeen D, Chaplin AC, et al : Up-down determination of the ED(90) of oxytocin infusions for the prevention of 22  
postpartum uterine atony in parturients undergoing Cesarean delivery. Can J Anaesth 2010 ; 57 : 578-582（Ⅰ-a）
  - 5) Weis FR, Markello R, Mo B, et al : Cardiovascular effects of oxytocin. Obstet Gynecol 1975 ; 46 : 711-714（Ⅱ-c） 23
  - 6) Spielman FJ, Herbert WNP : Maternal cardiovascular effects of drugs that alter uterine activity. Obstet Gynecol Surv 1988 ; 43 : 24  
516-522（Ⅲ） 25
  - 7) Secher NJ, Arnsbro P, Willin L : Haemodynamic effects of oxytocin (Syntocinon) and methyl ergometrine (Methergin) on the 26  
systemic and pulmonary circulations of pregnant anaesthetized women. Acta Obstet Gynecol Scand 1978 ; 57 : 97-103（Ⅱ-c）
  - 8) Svanstrom MC, Biber B, Hanes M, et al : Signs of myocardial ischaemia after injection of oxytocin : a randomized double-blind 27  
comparison of oxytocin and methylergometrine during caesarean section. Br J Anaesth 2008 ; 100 : 683-689（Ⅰ） 28
  - 9) Chestnut DH : Obstetric anesthesia : principles and practice. Elsevier Mosby, 2004, pp 668-671（Ⅲ） 29
  - 10) Dennehy KC, Rosaeg OP, Cicutti NJ, et al : Oxytocin injection after delivery : intravenous or intramyometrial. Can J Anaesth 30  
1998 ; 45 : 635-639（Ⅰ）
  - 11) Sarna MC, Soni AK, Gomez M, et al : Intravenous oxytocin in patients undergoing elective cesarean section. Anesth Analg 31  
1997 ; 84 : 753-756（Ⅰ） 32
  - 12) Munn MB, Owen J, Vincent R, et al : Comparison of two oxytocin regimens to prevent uterine atony at cesarean delivery : a 33  
randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2001 ; 98 : 386-390（Ⅰ） 34

**ケタミン塩酸塩** ketamine hydrochloride (別名: 塩酸ケタミン)

●Ⅲ 静脈関連薬の「ケタミン塩酸塩」の頁へ ●X 小児麻酔薬の「ケタミン塩酸塩」の頁へ

●XI ペインの「ケタミン塩酸塩」の頁へ

**1) 薬理作用**

(1) 作用機序 ◆ケタミンは視床・新皮質を機能的ならびに電気生理学的に抑制する一方、辺縁系を活性化する薬理学的特徴を持つことから解離性麻酔薬と呼ばれる<sup>1,2)</sup>。麻酔から覚醒する際に浮遊感覚、鮮明な夢(悪夢など)、幻覚、せん妄状態などが出現する(emergence phenomena)。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。成人に使用すると統合失調症と類似した行動が観察される場合がある<sup>1,2)</sup>。ケタミンによる麻酔・鎮痛作用や、これらの随伴症状は主に NMDA 受容体に対する非競合的拮抗作用により説明されている<sup>2)</sup>。NMDA 受容体は、脊髄、視床、辺縁系、大脳皮質など中枢神経系の様々な部位に発現しており、脊髄後角レベルでも侵害刺激の中樞への興奮伝達に重要な役割を有している。

**(2) 薬効**

- ①麻酔・鎮痛作用 ◆鎮痛作用は麻酔作用より少ない投与量で発現する<sup>3)</sup>。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。
- ②循環に対する作用 ◆一過性(投与後 1~5 分以内をピーク)に血圧が上昇することがある。また二次的に血圧低下をきたすことがある。また一過性(投与後 1~3 分以内をピーク)に頻脈が認められることがあり、初回投与時に著明である。
- ③呼吸に対する作用 ◆本薬により投与後 2~3 分で軽度の呼吸抑制があらわれるが一過性である。急速に高用量を静注すると呼吸抑制~停止となることがある。また、筋緊張亢進のため、呼吸が不規則になることがある。
- ④その他の作用
  - a)筋弛緩作用はない。
  - b)急速静注では、筋緊張が亢進することがある。
  - c)脳血流は著明に増加するが、脳血管の二酸化炭素反応性や脳血流の自己調節機構は保たれている。
  - d)頭蓋内圧上昇作用を有する。筋注では 2~4 分後、静注では 1~3 分後に上昇し始め、20 分前後で前値に復する。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<sup>4)</sup>。

(3) 薬物動態 ◆ケタミンは肝臓のチトクローム P-450 によりノルケタミン、ヒドロキシノルケタミン、デヒドロノルケタミンなどに代謝される。ノルケタミンを除く代謝産物に薬理活性はほとんど認められない。ノルケタミンはケタミンの 1/3~1/5 の麻酔作用を有し、グルクロン酸抱合を受け、腎から排泄される。排泄半減期は 2.17 時間とされる<sup>1,2)</sup>。

**(4) 胎盤通過性**

- ①平均胎児 / 母体濃度比が 1.26 との報告がある。
- ②経膈分娩における母体投与により 97 秒後には児側に検出された例がある。

**2) 適 応**

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。

- (1) 全身麻酔および吸入麻酔の導入・補助
- (2) 検査・処置時の鎮痛・鎮静
- (3) 帝王切開時の全身麻酔の導入<sup>5,6)</sup>
- (4) 無痛分娩

**3) 使用法****(1) 全身麻酔および吸入麻酔の導入**

- ①静注 ◆初回 1~2mg/kg を 1 分以上かけて緩徐に静注、必要に応じて初回量と同量、または半量を追加投与する。
- ②筋注 ◆初回 5~10mg/kg を筋注し、必要に応じて初回量と同量、または半量を追加投与する。

(2) 検査・処置時の鎮静 ◆成人の場合、初回 1mg/kg を 30 秒~1 分かけて静注する。短時間の処置では 1 回投与で十分であるが、処置が延長した場合、0.5~1mg/kg の追加で解離状態が維持できる<sup>3)</sup>。

(3) 吸入麻酔薬を中心とした全身麻酔の補助 ◆セボフルランやイソフルランなどの吸入麻酔薬を中心とした全身麻酔の補助薬としても重要である。成人、小児に 5~10mg/kg 筋注後、3~4 分で手術可能な麻酔状態となり、12~25 分前後持続、健康成人に通常用量を静注後 30 秒~1 分で手術可能な麻酔状態となり、5~10 分前後持続する。原則として、麻酔科専門医が投与する。

(4) 帝王切開時の全身麻酔の導入 ◆1mg/kg を緩徐に静注する。その後は筋弛緩薬を投与し、気管挿管を行い全身麻酔の維持を行う。

(5) 無痛分娩 ◆0.2~0.4mg/kg を緩徐に静注する<sup>7)</sup>。

## 4) 注意点

### (1) 基本的注意点

- ① ケタミンは平成 19 年 1 月 1 日から麻薬として指定された。これは、国内外で、違法（脱法）ドラッグとして違法使用されていることが問題となっていたため、この濫用による保健衛生上の危害の防止を目的とした『麻薬、麻薬原料植物、向精神薬および麻薬向精神薬原料を指定する政令』の改正による。
- ② ケタミンは全身麻酔において使用できる薬物であるため、原則として適応ならびに投与法や投与量、投与速度などは麻酔科医の指導の下で投与するのが望ましい。本薬は麻酔時も、麻酔以外の使用の場合でも、比較的高頻度に悪夢や浮遊感などの不快な気分を生じるため、使用前に十分に患者に説明して使用する。
- ③ 本邦で使用されるケタミン製剤には、静注用製剤（ケタミン濃度 10 mg/mL）と筋注用製剤（同 50 mg/mL）があり、濃度が異なるので誤用に注意する。
- 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<sup>3)</sup>。
- ⑤ 急速静注時、脳内濃度の上昇に一致して一過性に呼吸抑制・呼吸停止を生じる場合があるので、自発呼吸下に鎮静を行う場合、投与は緩徐に行う（1 分以上時間をかける）。
- ⑥ 悪性高熱症に対しても使用可能である<sup>8,9)</sup>。

### (2) 薬物相互作用

- ① 中枢神経抑制薬（バルビツール酸系薬、向精神薬、麻薬性鎮痛薬など）◆本薬の作用が増強され、覚醒遅延や中枢神経系副作用を生じることがある。

### (3) 禁忌

- ① 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ② 脳血管障害、高血圧（収縮期血圧 160 mmHg 以上、拡張期血圧 100 mmHg 以上）、頭蓋内圧亢進および重症の心代償不全の患者◆一過性の血圧上昇作用、脳圧亢進作用がある。
- ③ 痙攣発作の既往歴のある患者◆痙攣を誘発することがある。ただし、禁忌としない指針もある<sup>4)</sup>。
- ④ 外来患者◆麻酔前後の管理が行き届かないため。
- ⑤ 統合失調症患者<sup>3)</sup>
- ⑥ 緑内障や眼外傷の症例に対して相対禁忌とされる<sup>3)</sup>。
- ⑦ 眼圧が上昇するとされるので、緑内障を合併する症例や眼外傷の症例では使用を控えることが望ましい<sup>4)</sup>。

### (4) 慎重投与

- ① 急性・慢性アルコール中毒の患者
- ②  $\beta$  遮断薬を使用中の患者◆ $\beta$  遮断薬が本薬の二次的な血圧下降作用を増強することがある。また、一般に  $\beta$  遮断薬を使用中の患者は高血圧症の場合が多いので、本薬による一過性の血圧上昇作用に注意すること。

### (5) 副作用

#### ① 重大な副作用

- a) 急性心不全◆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。
- b) 呼吸抑制、無呼吸、舌根沈下◆過量投与や投与速度が速すぎる場合に、呼吸抑制、無呼吸または舌根沈下が起こることがあるので緩徐な投与を行う（静注では 1 分以上時間をかける）。観察は十分に行い、適宜、投与量・投与法を調節する。呼吸抑制が生じた場合には、補助呼吸、人工呼吸などの適切な対処を行う。
- c) 痙攣◆喉頭痙攣、声門痙攣または全身痙攣などが生じることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、筋弛緩薬を投与の上、気管挿管のもとに調節呼吸を行うなど適切な処置を行う。
- d) 覚醒時反応◆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<sup>1,2)</sup>。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<sup>1)</sup>。覚醒時反応の予防として、ジアゼパム（0.15～0.3 mg/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<sup>1)</sup>。

#### ② その他の副作用

- a) 循環器◆徐脈、不整脈、血圧低下、血圧上昇などがあらわれることがある。
- b) 呼吸器◆呼吸抑制があらわれることがある。
- c) 筋・神経系◆不随意運動、筋緊張亢進が生じることがある。
- d) その他◆嘔気、嘔吐、唾液分泌過多、呻吟、発熱、発汗などがあらわれることがある。また、まれに頭痛、眩暈・ふらつき、興奮、精神症状、流涙、複視、口渇、食思不振、悪寒、顔面潮紅、吃逆、眼振、眼内圧上昇、皮膚潮紅、腹痛、眼瞼浮腫などがあらわれることがある。

- (6) 高齢者◆一般に高齢者では生理機能が低下しているため、減量する、または緩徐に投与するなどして注意する。

## (7) 産科領域における注意点

- ①帝王切開術時の全身麻酔の導入時◆ケタミンは向精神作用を持つため、ルーチンには導入に使用しない。しかしながら、気管支平滑筋弛緩作用や中枢性の交感神経興奮作用を持つため、重症の喘息患者、あるいは重度の循環血液量減少および低血圧の患者には、導入薬としてむしろ好ましい。ケタミンは静注後急速に胎盤を通過し、臍帯血の血中濃度は1~2分の間に最大となるが、1mg/kgを超えない量ならば胎児に悪影響を及ぼさない<sup>5,6)</sup>。1.5mg/kg以上を投与すると、子宮緊張を増加させ、その結果、子宮血流量を減少させる<sup>10)</sup>。投与後に交感神経の興奮による一過性の血圧上昇、頻脈、頭蓋内圧亢進がみられるため、重症妊娠高血圧腎症や子癇発作合併例での使用は望ましくない。
- ②無痛分娩◆強力な鎮痛作用がその利点となる反面、健忘や咽喉頭の反射の低下<sup>11-13)</sup>による誤嚥の危険に注意しなければならない。厳密に絶食を守ることにより、誤嚥の危険性は低下する。経膈分娩に単独で2mg/kgまたはそれ以上を投与した場合、新生児抑制<sup>12)</sup>に加えて50%以上の産婦が不快な夢をみたとの報告がある<sup>11)</sup>。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。
- ③発達段階にある幼弱な脳に対して、アポトーシスを増やすとの結果が、齧歯類やブタ、アカゲザルで示されている。

## 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)
- White PF, Way WL, Trevor AJ, et al : Ketamine--its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982 ; 56 : 119-136 (Ⅲ, 総説)
  - Bergman SA : Ketamine: review of its pharmacology and its use in pediatric anesthesia. *Anesth Prog* 1999 ; 46 : 10-20 (Ⅲ, 総説)
  - Marland S, Ellerton J, Andolfatto G, et al : Ketamine: use in anesthesia. *CNS Neurosci Ther* 2013 ; 19 : 381-389 (Ⅲ, 総説)
  - Chang LC, Raty SR, Ortiz J, et al : The emerging use of ketamine for anesthesia and sedation in traumatic brain injuries. *CNS Neurosci Ther* 2013 ; 19 : 390-395 (Ⅲ, 総説)
  - Peltz B, Sinclair DM : Induction agents for caesarean section. *Anaesthesia* 1973 ; 28 : 37-42 (II-a)
  - Jones MM, Joyce TH, Adenwala J, et al : Comparison of thiopental-nitrous oxide-halothane with ketamine-oxygen-halothane as anesthetic agents for caesarean section. *Anesth Analg* 1985 ; 64 : 233 (II-a)
  - Akamatsu TJ, Bonica JJ, Rehmet R, et al : Experiences with the use of ketamine for parturition. I. Primary anesthesia for vaginal delivery. *Anesth Analg* 1974 ; 53 : 284-287 (II-b)
  - Lin C, Durieux ME : Ketamine and kids : an update. *Pediatr Anesth* 2005 ; 15 : 91-97 (Ⅲ)
  - Stoelting RK, Hillier SC : Nonbarbiturate intravenous anesthetic drugs. In *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, pp167-175 (Ⅲ)
  - Galloon S : Ketamine for obstetric delivery. *Anesthesiology* 1976 ; 44 : 522-524 (II-a)
  - Carson IW, Moore J, Balmer JP, et al : Laryngeal competence with ketamine and other drugs. *Anesthesiology* 1973 ; 38 : 128-133 (II-a)
  - Janeczko GF, el-Etr AA, Younes S : Low-dose ketamine anesthesia for obstetrical delivery. *Anesth Analg* 1974 ; 53 : 828-831 (II-a)
  - Penrose BH : Aspiration pneumonitis following ketamine induction for general anesthesia. *Anesth Analg* 1972 ; 51 : 41-43 (II-c)

## ジアゼパム diazepam

●I 催眠鎮静薬 の「ジアゼパム」の頁へ ●X 小児麻酔薬 の「ジアゼパム」の頁へ

## 1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆ベンゾジアゼピン系薬物の代表薬である。他のベンゾジアゼピン系薬物と同様に、中枢神経系における抑制系神経伝達物質である GABA の受容体を賦活することによって、鎮静や抗痙攣作用を発揮する。GABA 受容体のうち、GABA<sub>A</sub> 受容体 (GABA 結合部位、ベンゾジアゼピン結合部位、Cl<sup>-</sup> チャンネルを包含する複合体) を介して作用する。GABA<sub>A</sub> 受容体は  $\alpha$  サブユニット 2 個と、 $\beta$  サブユニット 2 個、 $\gamma$  サブユニット 1 個の 5 量体で構成される。GABA<sub>A</sub> 受容体には、さらにサブタイプが存在し、互いに異なる効果を媒介する。 $\alpha_1$  GABA<sub>A</sub> 受容体は鎮静、前向き健忘、抗痙攣作用を媒介し、 $\alpha_2$  GABA<sub>A</sub> 受容体は抗不安、筋弛緩薬作用を媒介する<sup>1)</sup>。GABA 結合部位は  $\alpha$  サブユニットと  $\beta$  サブユニットにまたがって存在し、ベンゾジアゼピン結合部位は  $\alpha$  サブユニット ( $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_5$ ) と  $\gamma_2$  サブユニットにまたがって存在する<sup>1)</sup>。ジアゼパムは、GABA<sub>A</sub> 受容体に結合することにより GABA<sub>A</sub> 受容体の GABA 親和性を増加させ、間接的に GABA の作用を増強する。GABA<sub>A</sub> 受容体が活性化されると Cl<sup>-</sup> チャンネルが開き細胞の過分極が引き起こされる<sup>2)</sup>。

このほかに GABA と同じく抑制系神経物質であるグリシンの受容体を賦活化することによる作用があると考えられている。

## (2) 薬効

- ① 馴化、鎮静作用 ◆大脳辺縁系に特異的に作用し、正常な意識・行動に影響を及ぼさずに馴化、鎮静作用をあらわす。
- ② 筋弛緩作用 ◆おもに脊髄反射抑制により筋の過緊張を緩解する。筋痙攣も抑制する。
- ③ 抗痙攣作用 ◆ストリキニーネ痙攣、ペンテタゾール痙攣、電気ショック痙攣に対する抗痙攣作用を有する。
- ④ 催眠増強作用
- ⑤ 子宮筋弛緩作用 ◆子宮筋に作用し異常緊張を除去する。

- (3) 薬物動態 ◆肝臓で代謝される。主な代謝経路は肝ミクロソームにおける酸化とグルクロン酸抱合である。肝不全、腎不全、加齢、肥満により、ジアゼパムの作用は遷延する。チトクローム P450 (CYP) による代謝を受けるため、CYP3A4 や CYP2C19 の抑制薬や酵素誘導薬の干渉を受ける。ジアゼパムの代謝産物である、デスメチルジアゼパムとオキサゼパムは、ともにジアゼパムの活性を持つ。また、他の鎮静薬やオピオイドとの併用で鎮静や呼吸抑制作用は相乗効果を示す。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。

- ① 吸収 ◆経口投与時の  $t_{\max}$  (血中濃度最大となる時間) = 0.5 ~ 1.5 hr, 筋注時の  $t_{\max}$  = 0.5 ~ 1.5 hr だが、やや筋注投与時の方が遅い。筋注時の血中濃度最大値も筋注時は経口投与時の約 60% と低い。
- ② 分布 ◆蛋白結合率は 96.8 ~ 98.6% である。脳灰白質に速やかに移行し、その後ゆっくりと白質や脂肪組織へ再分布する。脂溶性が高く、脂肪組織に移行しやすい。分布容量は 0.7 ~ 1.7 L/kg である。
- ③ 排泄 ◆肝において第 1 相反応として脱メチル化(デスメチルジアゼパムが生成)、酸化(オキサゼパムが生成)された後、第 2 相反応としてグルクロン酸抱合され、大部分は尿中に排泄される。一部胆汁にも排泄され、腸管から再吸収される。
- ④ 胎盤通過性 ◆電荷型がさわめて少なく、脂溶性が高いため、胎盤を容易に通過する。胎児 / 母体濃度比は、投与の数分後で 1.0、60 分以内に 2.0 に達する。

## 2) 適応

産科領域における適応には、

- (1) 麻酔前投薬
- (2) 全身麻酔の導入と維持
- (3) 子癇の治療
- (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  
などがある。

## 3) 使用法

- (1) 麻酔前投薬 ◆ 2 ~ 10 mg を経口投与、経直腸投与、筋注するなどの方法がある。筋注は疼痛が強いので避けるべきである。
- (2) 全身麻酔の導入と維持
  - ① 0.2 ~ 0.3 mg/kg を静注する。
  - ② 速やかに胎盤移行し、胎児での作用持続時間が長いので、分娩直前 (帝王切開時など) に母体投与するとフロッピーインファントや

新生児の呼吸抑制を生じるので注意が必要である。一方、経胎盤胎児麻酔を行うには、適している。

### (3) 子癇の治療

- ① 10～20mg を 2 分くらいかけて静注する。子癇が収まらない場合にはさらに 10 mg をゆっくり静注する。子癇再発予防のために 5 mg/hr 程度を点滴で持続投与する。
- ② ジアゼパムで治療を受けた妊婦の新生児は鎮静され、低緊張、低体温、黄疸の頻度が、硫酸マグネシウムやフェニトインで治療された妊婦よりも高かった<sup>3)</sup>。新生児の呼吸抑制の頻度も高い。現在、子癇の治療には硫酸マグネシウムが第 1 選択薬である。

## 4) 注意点

### (1) 基本的注意点

- ① 呼吸抑制 ◆呼吸抑制をきたすことがある。麻薬やその他の中枢抑制薬との併用で呼吸抑制作用が顕著となるので、人工呼吸、蘇生の体制があることが必要である。
- ② 配合変化 ◆沈殿を生じるので他の注射液と混合または希釈して使用しない。

### (2) 禁忌

- ① リトナビル ◆チトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、過度の鎮静や呼吸抑制を起こすことがあるので併用禁忌である。
- ② 中枢神経抑制薬、ダントロレンナトリウム ◆相互に中枢神経抑制作用を増強するので、併用注意である。

### (3) 副作用 ◆舌根沈下による気道閉塞、呼吸抑制、血圧低下、薬物依存症、黄疸。

### (4) 産科領域における注意点

- ① 欧米の疫学調査でジアゼパムなどの服用と奇形児（口唇口蓋裂や鼠径ヘルニアなど）出産の因果関係を示唆する文献が多数報告されているが、明らかな因果関係は証明されていない<sup>4,5)</sup>。しかし、危険性を完全に否定できないので投与にあたってはリスクベネフィットを考慮すべきであり、必要以上の投与をすべきでない。
- ② 分娩前に投与した場合には、ジアゼパムおよびその活性代謝物デスメチルジアゼパム（脱メチル体）は胎盤を介して胎児に移行し、蛋白と遊離脂肪酸の血中濃度の関係で、胎児血清中薬物濃度は母体血清中濃度の 1～3 倍となる。母体と胎児の血液濃度が平衡に達するのは早く 5～10 分以内である<sup>6)</sup>。新生児での血中半減期は、20 時間以上で長い。新生児に、哺乳困難、筋緊張低下、無呼吸、呼吸抑制作用が発生するので、過量投与に注意が必要である。通常の帝王切開術の全身麻酔には麻酔導入、麻酔維持とともに他の静脈麻酔薬（チオペンタール、プロポフォール、ミダゾラムなど）を選択すべきである。
- ③ 母体への大量投与、反復投与で胎児にも依存性が発生し、出生児に離脱症候群があらわれることがある<sup>7)</sup>。
- ④ ジアゼパムの過量投与に対しては、フルマゼニルを持続静注、静注することによりリバースできるが<sup>8)</sup>、フルマゼニルの投与による副作用（痙攣発症など）も存在することを認識する必要がある。
- ⑤ ジアゼパムとデスメチルジアゼパムは母乳へも移行する。ミルク/血漿濃度比は 0.2～2.7 であると報告されている<sup>9)</sup>。

### (5) 相互作用

- ① 中枢神経抑制薬（フェノチアジン、バルビツレート、モノアミン酸化酵素阻害薬など）やアルコールとの併用では、作用増強を生じうる。
- ② シメチジン、オメプラゾール、アミオダロン、フルコナゾール、シプロフロキサシン、フルボキサミンとの併用では、クリアランスの低下による作用増強を生じうる。
- ③ マプロチリンとの併用は、作用増強以外にジアゼパムの急激な中止に伴う痙攣を生じうる（マプロチリンの痙攣誘発作用が発現しうる）。
- ④ ダントロレンとの併用では、筋弛緩作用の増強する可能性がある。
- ⑤ 拮抗薬：フルマゼニル  
ベンゾジアゼピン拮抗薬として、ベンゾジアゼピン系薬物による過度の鎮静、覚醒遅延、呼吸抑制に対して使用する。0.01mg/kg を緩徐に静注する。4 分以内に目標の覚醒状態が得られない場合、同量を反復投与する（総投与量 1～2mg）。フルマゼニルの半減期が約 50 分と短いため、再鎮静や呼吸抑制の繰り返しに注意する。副作用として、急激な拮抗による血圧上昇、興奮、痙攣などがある。フルマゼニルを投与された患者に対するジアゼパムの新たな投与は鎮静・抗痙攣作用が変化、遅延することがある。

## 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) Möhler H, Fritschy JM, Rudolph U : A new benzodiazepine pharmacology. J Pharmacol Exp Ther 2002 ; 300 : 2-8 (Ⅲ)
  - 2) 小田切徹太郎：麻酔薬の作用機序。麻酔 2007 ; 56 増刊 : S1-S5 (Ⅲ)
  - 3) Chatterjee A, Mukherjee J : Comparative study of different anticonvulsants in eclampsia. J Obstet Gynaecol Res 1997 ; 23 : 289-293 (Ⅱ-a)
  - 4) Rosenberg L, Mitchell AA, Parsells JL, et al : Lack of relation of oral clefts to diazepam use during pregnancy. N Engl J Med 1983 ; 309 : 1282-1285 (Ⅱ-b)
  - 5) Shiono PH, Mills JL : Oral clefts and diazepam use during pregnancy. N Engl J Med 1984 ; 311 : 919-920 (Ⅱ-b)

- 
- 6) Bakke OM, Haram K : Time-course of transplacental passage of diazepam : Influence of injection-delivery interval on neonatal drug concentrations. Clin Pharmacokinet 1982 ; 6 : 353-362 (Ⅱ-c)
  - 7) Sutton LR, Hinderliter SA : Diazepam abuse in pregnant women on methadone maintenance. Implications for the neonate. Clin Pediatr 1990 ; 29 : 108-111 (Ⅲ)
  - 8) Dixon JC, Speidel BD, Dixon JJ : Neonatal flumazenil therapy reverses maternal diazepam. Acta Paediatr 1998 ; 87 : 225-226 (Ⅲ)
  - 9) Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ : Diazepam. In Drugs in Pregnancy and Lactation, 7th ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp453-459 (Ⅲ)

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

## ジノプロスト dinoprost, ジノプロストトロメタミン dinoprost tromethamine (プロスタグランジンF<sub>2α</sub>製剤)

プロスタグランジン F<sub>2α</sub>は水に難溶性であるため、本邦ではジノプロストならびにジノプロストトロメタミンの2つの製剤が販売されている。また米国においては、上記の2つとは異なる calboprost という製剤が販売されている。

### 1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆プロスタグランジン F<sub>2α</sub>はアラキドン酸から新規に産生されるプロスタグランジンの1つで、G蛋白結合性受容体であるプロスタノイドFP受容体に作用する<sup>1)</sup>。結果、細胞内カルシウムの濃度の上昇が起こり、種々の器官で薬理作用を示す。
- (2) 薬効 ◆子宮をはじめ、血管、腸管、気管の平滑筋収縮（それぞれ子宮収縮、血管収縮、腸管蠕動亢進、気管収縮を起こす）、また眼液流の制御で眼内圧の低下を起こすと考えられている。
- (3) 薬物動態 ◆詳細な薬物動態は報告されていない。動物実験（ラット）では、投与後24時間までに59.4%に尿中に、15.6%に糞中に排泄された。また、代謝は肝臓と肺で行われている<sup>2)</sup>。

### 2) 適 応

- (1) 妊娠末期における陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進 ◆静注
- (2) 治療的流産 ◆卵管外投与
- (3) 腸管蠕動亢進目的 ◆静注
- (4) 経腔分娩時、または帝王切開時の弛緩出血のコントロール ◆現在、本邦のプロスタグランジン F<sub>2α</sub>製剤ではこの使用法が適応外とされ、ジノプロストを「分娩後の弛緩出血の治療あるいは帝王切開時の出血防止の目的で子宮筋注した症例において、心停止、心室性頻拍、心室性期外収縮、肺水腫があらわれたとの報告」がある<sup>3,4)</sup>。ただし、米国におけるプロスタグランジン F<sub>2α</sub>製剤ではこの使用法は適応とされている。

### 3) 使用法

- (1) 妊娠末期における陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進 ◆0.1μg/kg/minの速度で持続静注する。本剤は5%ブドウ糖または生理食塩水で希釈調製する。
- (2) 治療的流産目的 ◆1000μgを生理食塩水4mLに希釈し、フォーリーカテーテルを用いて子宮頸管より子宮壁と卵膜間に数回に分けて2～4時間ごとに注入する。
- (3) 腸管蠕動亢進目的 ◆1000～2000μgを輸液500mLに希釈し、10～20μg/minで1日2回点滴静注する。
- (4) 経腔分娩または帝王切開時の弛緩出血への治療 ◆米国におけるプロスタグランジン F<sub>2α</sub>では1回250μgを筋注（子宮への筋注も含めて）使用が推奨されている。15～90分の間隔をあけての全8回以下での頻回投与も用いられる。本邦の高木らの論文でプロスタグランジン F<sub>2α</sub>の子宮筋注が産後出血に効き、250μgから効果がみられるとしている<sup>5)</sup>。上記2)適応の(4)の副作用がみられた分娩後の弛緩出血の治療あるいは帝王切開時の出血防止の目的で子宮筋注した症例のほとんどでは子宮筋注され<sup>3,4)</sup>、投与量は1000μgまたは2000μgであるので、250～500μgからの投与が好ましいかもしれない。

### 4) 注意点

- (1) 基本的注意点 ◆妊娠末期での陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進目的で使用した場合、過強陣痛や強直性子宮収縮により胎児機能不全、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓等が起こることがあり、胎児の心音の評価、子宮収縮の状態の評価などをして慎重な投与が必要とされる。過強陣痛や強直性子宮収縮の際は直ちに投与を中止し、リトリン塩酸塩またはニトログリセリンによる子宮弛緩を図る。胎児機能不全の際は酸素投与し、回復がみられなければ帝王切開も考慮にいれるべきである。また、オキシトシンなど他の子宮収縮薬との併用は一般的に推奨されていないが、重度の弛緩出血では3剤併用もまれではない。
- (2) 禁 忌
  - ①陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進目的
    - a)骨盤狭窄、児頭骨盤不均衡、骨盤位などの胎位異常のある患者
    - b)全前置胎盤
    - c)気管支喘息のある、もしくは既往のある患者
    - d)オキシトシン、ジノプロストン(PGE<sub>2</sub>)投与中の患者
    - e)本剤に過敏症のある患者
  - ②治療的流産目的
    - a)気管支喘息のある、もしくは既往のある患者

- b) オキシトシン, ジノプロストン(PGE<sub>2</sub>)投与中の患者 1
- c) 経膈分娩ができず大量出血の可能性がある患者 2
- d) 骨盤内感染による発熱のある患者 3
- (3) 副作用◆顔面紅潮, 動悸, 血圧上昇, 嘔気・嘔吐, 嘔気, 下痢, 発熱, 頭痛がおもなものであった. 重篤な副作用としては心室細動, ショック, 心停止, 呼吸困難がある. 呼吸機能については非喘息患者使用時での肺活量, 強制呼気量および流量の減少が報告されている<sup>6)</sup>. 4
- (4) 妊 婦◆動物実験では催奇形性は示唆されていない. 5
- (5) 小 児◆小児患者での安全性, 効果は確立されていない. 6

## 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) Abramovitz M, Boie Y, Nguyen T et al : Cloning and expression of a cDNA for the human prostanoid FP receptor J Biol Chem 1994 ; 269 : 2632-2636 (基礎実験) 11
  - 2) Lands WE : The biosynthesis and metabolism of prostaglandins. Annu Rev Physiol 1979 ; 41 : 633-652 (Ⅲ, 総説) 12
  - 3) Kabutan K, Satou K, Ono J, et al : Ventricular arrhythmia during cesarian section due to intramyometrically administered prostaglandin F2 alpha : report of two cases. Masui 1994 ; 43 : 392-394 (症例報告) 13
  - 4) Shimoda Y, Miyate Y, Takata R, et al : Two cases of pulmonary edema during and after cesarean section. Masui 1991 ; 40 : 1411-1416 (症例報告) 14
  - 5) Takagi S, Yoshida T, Togo Y, et al : The effect of intramyometrial injection of prostaglandins F2 alpha on severe post-partum hemorrhage. Prostaglandins 1976 ; 12 : 565-579 (II-a) 15
  - 6) Brown R, Ingram RH-Jr, McFadden ER-Jr : Effects of prostaglandin F2 alpha on lung mechanics in nonasthmatic and asthmatic subjects. J Appl Physiol 1978 ; 44 : 150-155 (II-a) 16

# スガマデクスナトリウム sugammadex sodium

● VI 筋弛緩薬・拮抗薬の「スガマデクスナトリウム」の頁へ

## 1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆スガマデクスの基本骨格は単糖類がドーナツ型に 8 つ環状結合した  $\gamma$  シクロデキストリンで、分子中央は空洞化しており、その側鎖にはカルボキシル基が結合している。スガマデクスはロクロニウムと 1 : 1 の複合体を形成し、ロクロニウムがニコチン性アセチルコリン受容体に結合できなくする<sup>1, 2)</sup>とともに、血液中の非結合ロクロニウム濃度が急速に減少し、濃度勾配に基づいて神経筋接合部や末梢コンパートメントからロクロニウムの急激な拡散が生じる<sup>3)</sup>。これによりロクロニウムが終板のニコチン性アセチルコリン受容体から解離し、筋弛緩効果から迅速に回復する。複合体を形成するメカニズムは、ロクロニウムのステロイド環をスガマデクス分子中央の空洞部分が完全に取り込んで疎水結合する包接作用ならびに、スガマデクス分子辺縁に枝上に存在する陰性荷電されたカルボキシル基と、正に荷電されているロクロニウムの第 4 級アンモニウム部分との間の静電結合による<sup>1, 2)</sup>。

(2) 薬効 ◆ロクロニウムまたはベクロニウムによる筋弛緩効果を選択的に回復させる。

①尺骨神経を四連 (train-of-four : TOF) 刺激し、母指内転反応を加速度モニターで観察しながら、ロクロニウム 0.6 mg/kg あるいはベクロニウム 0.1 mg/kg を単回静注して筋弛緩を得た後、回復期の T2 再出現時にスガマデクスを 0.5, 1, 2, 3, 4 あるいは 8 mg/kg 投与し、TOF 比が 0.9 に回復するまでの時間を比較すると、ロクロニウム群ではスガマデクス 1 mg/kg 以下の量では平均 2.3 ~ 3.7 分を要したが、スガマデクス 2 ~ 4 mg/kg の投与量では 1.1 ~ 1.7 分と同様に迅速に回復した<sup>4)</sup>。ベクロニウム群ではスガマデクス 0.5 mg/kg では 7.7 分、1 mg/kg で 2.5 分、2 mg/kg で 2.3 分、4 mg/kg で 1.5 分、8 mg/kg で 1.4 分であった<sup>4)</sup>。またロクロニウム 0.6 mg/kg を静注して筋弛緩を得た後、筋弛緩維持は母指でのテタヌス刺激後カウント (post tetanic count : PTC) が 10 を超えないようロクロニウムを適宜追加投与し、120 分以上筋弛緩維持した後、T2 が再出現するまで回復してきた段階でスガマデクスを 0.5, 1, 2, 4 あるいは 6 mg/kg 投与した。その結果、スガマデクスを 2 mg/kg 以上投与すれば、平均 1 分台で至適回復が得られた<sup>5)</sup>。

②ロクロニウム 1.2 mg/kg により筋弛緩を得た後、母指における PTC が 2 以下になるよう筋弛緩を維持し、最終投与後 PTC が 1 または 2 に回復した時点でスガマデクスを 0.5, 1, 2, 4 あるいは 8 mg/kg 投与したところ、TOF 比 0.9 への平均回復時間はそれぞれ 20.6 分、11.5 分、4.3 分、1.9 分、1.0 分であり、4 mg/kg 量以上で迅速に回復が得られた<sup>6)</sup>。

③さらに深い遮断状態での検討として、ロクロニウム 1.2 mg/kg 投与より 3 分後にスガマデクスを 2, 4, 8, 12 あるいは 16 mg/kg を投与した場合、母指における TOF 比 0.9 までの平均回復時間はそれぞれ 123 分、65.7 分、13.8 分、3.2 分、2.1 分、1.3 分であった<sup>7)</sup>。

## (3) 薬物動態

①スガマデクス、あるいはロクロニウムやベクロニウムとの包接複合体は体内で代謝されずに、約 90% が 24 時間以内に尿中排泄される。

②健常患者における分布容量は平均 13.8 L、クリアランスは 95.2 mL/min、排泄半減期は 2.3 時間である。

③尿中排泄のため腎不全患者ではクリアランスは 5.5 mL/min と減少し、排泄半減期は 35.7 時間と著明に延長する<sup>8)</sup>。

④妊産婦を対象としたスガマデクスの薬物動態試験は行われていない。

## 2) 適 応

ロクロニウムあるいはベクロニウムによる筋弛緩状態からの回復

## 3) 使用法

### (1) ロクロニウムによる筋弛緩状態

①ロクロニウムによる浅い筋弛緩状態 ◆筋弛緩モニターによる TOF 刺激時に T2 が再確認された後では 1 回 2 mg/kg をボラス静注する。T2 回復は麻酔が浅くなれば自発呼吸が出現する時期に一致する。よって筋弛緩モニターがない場合には、自発呼吸の出現を待って同量を投与する。

②ロクロニウムによる深い筋弛緩状態 ◆TOF 刺激には反応せず、PTC で 1 ~ 2 回の単収縮が確認された後には 4 mg/kg をボラス静注する。自発呼吸が認められない場合には本投与量を選択する。

(2) ロクロニウムの気管挿管用量投与直後の緊急時 ◆ロクロニウム投与 3 分後を目安に 1 回 16 mg/kg をボラス静注する。

### (3) ベクロニウムに対する使用

①基本的にはロクロニウムによる浅い筋弛緩状態、深い筋弛緩状態と、それぞれ同様の投与量でよいが、ロクロニウム投与時よりも若干回復が遅れる傾向がある。

②添付文書によると、ベクロニウムによる深い遮断時と挿管用量投与直後の効果と安全性は確立されていないので、慎重な回復状態の評価が必要である。

## (4) 産科領域における使用法◆妊産婦に特化したスガマデクスの使用法に関するエビデンスは十分ではない。

- ①妊産婦および褥婦では非脱分極性筋弛緩薬に対する感受性が亢進しており作用時間が延長する<sup>9)</sup>。硫酸マグネシウムを持続投与している場合、さらに筋弛緩作用が延長する可能性がある。
- ②全身麻酔下帝王切開術に際しロクロニウムを用いて迅速導入 (rapid-sequence induction) を施行した場合、手術終了時に十分量のスガマデクス (2~4mg/kg) を投与する<sup>10,11)</sup>。
- ③産科症例では挿管不能・換気不能 (CICV: cannot intubate cannot ventilate) に遭遇する可能性が高いので、ロクロニウムを使用する場合はスガマデクスを常備すべきである。

## 4) 注意点

## (1) 基本的注意点

- ①筋弛緩および筋弛緩回復の程度を客観的に評価し、本剤を安全かつ適切に使用するために、筋弛緩モニターを可能な限り行うこと。
- ②挿管困難が予測される患者に対しては、気道確保の方法について予め十分に検討を行い、緊急に筋弛緩状態からの回復を必要とする場合の本剤 16mg/kg の投与は、必要最小限の使用に留めること。
- ③自発呼吸が回復するまで必ず調節呼吸を行うこと (ガス麻酔器または人工呼吸器を使用すること)
- ④筋弛緩作用の残存による呼吸抑制、誤嚥等の合併症を防止するため、患者の筋弛緩が十分に回復したことを確認した後に抜管すること。また、抜管後も患者の観察を十分に行うこと。
- ⑤維持麻酔中に本剤を投与すると、浅麻酔となっている場合には、四肢や体幹の動き、バッキングなどがあることがあるので、必要に応じて麻酔薬またはオピオイドを追加投与すること。

## (2) 禁忌◆本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## (3) 慎重投与

- ①腎機能障害のある患者 (排泄遅延が生じることがある。また透析による除去効果は確立されていない。)
- ②高齢者 (筋弛緩からの回復が遅延することがある。)
- ③肝機能障害のある患者 (使用経験が少ない。)
- ④心拍出量の低下のある患者 (筋弛緩からの回復が遅延することがある。)
- ⑤浮腫性疾患の患者 (筋弛緩からの回復が遅延することがある。)
- ⑥アレルギー素因のある患者
- ⑦妊婦または妊娠している可能性のある患者
- ⑧呼吸器疾患の既往歴のある患者 (気管支痙攣を起こすことがある)
- ⑨血液凝固障害のある患者 (活性化部分トロンボプラスチン時間またはプロトロンビン時間の一過性の延長が認められる)

(4) 副作用◆重大な副作用としてショック、アナフィラキシー様症状 (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)、心停止、高度徐脈 (頻度不明) が挙げられている。他に気管支痙攣が発生している (0.3%未満)。頻度の比較的高いものとしては、嘔気、嘔吐、咳が 1~5%、浮動性眩暈、味覚異常、頻脈、徐脈、高血圧、低血圧、 $\beta$ -N-アセチル-D-グルコサミニダーゼ増加、尿中 $\beta_2$ -ミクログロブリン増加、筋力低下、悪寒、体動が 1%未満となっているが、スガマデクスに特異的な副作用は確認されていない。

## (5) 妊産婦、授乳婦

- ①胎児への移行◆動物実験では、スガマデクスの単回投与では胎児への移行はほとんど認めない。スガマデクスがヒト胎盤を通過して胎児に移行するかどうかは不明であるが、分子量 (2,178) が大きく胎盤通過性は低いと考えられる<sup>12)</sup>。
- ②母乳への移行◆スガマデクスがヒト母乳中に排泄されるかどうかは不明である。動物実験では、スガマデクスの乳汁中への移行が認められたが、シクロデキストリン類の経口吸収は概して低く、乳汁排泄されたスガマデクスのヒト新生児における重要性は低いと考えられる。
- ③催奇形性◆動物実験ではスガマデクスによる母獣の生殖能、胎仔に対する毒性および催奇形性は認められていない。

## (6) 相互作用

- 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<sup>13)</sup>。プロポフォール、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。
- ②トレミフェンは、スガマデクスに包接されたロクロニウムあるいはベクロニウムと置換することで、ロクロニウム、ベクロニウムの血中濃度を上昇させ、筋弛緩の再発を生じさせることがあるため、スガマデクス投与後 6 時間以降に投与する。
- ③経口避妊剤が包接され、血中濃度が低下することがあるため、飲み忘れた場合と同様の措置を講じる。

## 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) Bom A, Bradley M, Cameron K, et al : A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. *Angew Chem Int Ed Engl* 2002 ; 41 : 266-270 (Ⅲ)
  - 2) Adam JM, Bennet DJ, Bom A, et al : Cyclodextrin-derived host molecules as reversal agents for the neuromuscular blocker rocuronium bromide: synthesis and structure-activity relationship. *J Med Chem* 2002 ; 45 : 1806-1816 (Ⅱ-c)
  - 3) Epemolu O, Bom A, Hope F, et al : Reversal of neuromuscular blockade and simultaneous increase in plasma rocuronium concentration after the intravenous infusion of the novel reversal agent Org 25969. *Anesthesiology* 2003 ; 99 : 632-637 (Ⅱ-a)
  - 4) Suy K, Morias K, Cammu G, et al : Effectiveness reversal of moderate rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent. *Anesthesiology* 2007 ; 106 : 283-288 (Ⅰ)
  - 5) Shields M, Giovannelli M, Mirakhur RK, et al : Org25969 (sugammadex), a selective relaxant binding agent for antagonism of prolonged rocuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2006 ; 96 : 36-43 (Ⅰ)
  - 6) Groudine SB, Soto R, Lien C, et al : A randomized, dose-finding, phase II study of the selective relaxant binding drugs, sugammadex, capable of safely reversing profound rocuronium-induced neuromuscular block. *Anesth Analg* 2007 ; 104 : 555-562 (Ⅰ)
  - 7) Pühringer FK, Rex C, Sielenkämper AW, et al : Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points: an international, multicenter, randomized, dose-finding, safety assessor-blinded, phase II trial. *Anesthesiology* 2008 ; 109 : 188-197 (Ⅰ)
  - 8) Staals LM, Snoeck MMJ, Driessen JJ, et al : Reduced clearance of rocuronium and sugammadex in patients with severe to end-stage renal failure: a pharmacokinetic study. *Br J Anaesth* 2010 ; 104 : 31-39 (Ⅱ-a)
  - 9) Pühringer FK, Sparr HJ, Mitterschiffthaler G, et al : Extended duration of action of rocuronium in postpartum patients. *Anesth Analg* 1997 ; 84 : 352-354 (Ⅱ-a)
  - 10) Pühringer FK, Kristen P, Rex C : Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular block in Caesarean section patients: a series of seven cases. *Br J Anaesth* 2010 ; 105 : 657-660 (Ⅱ-b)
  - 11) Williamson RM, Mallaiah S, Barclay P : Rocuronium and sugammadex for rapid sequence induction of obstetric general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011 ; 55 : 694-699 (Ⅱ-b)
  - 12) Hemmerling TM, Zaouter C, Geldner G, et al : Sugammadex - a short review and clinical recommendations for the cardiac anesthesiologist. *Ann Card Anaesth* 2010 ; 13 : 206-216 (Ⅲ)

# スキサメトニウム塩化物水和物 suxamethonium chloride hydrate (別名: 塩化スキサメトニウム, 塩化サクシニルコリン succinyl choline chloride)

●VI 筋弛緩薬・拮抗薬 の「スキサメトニウム塩化物水和物」の頁へ

## 1) 薬理作用 <sup>1)</sup>

- (1) 作用機序 ◆スキサメトニウムは、アセチルコリン 2 分子が結合した構造を持つ。アセチルコリンと同様に、神経筋接合部のニコチン性アセチルコリン受容体に結合し、終板の脱分極を起こす。脱分極に伴って、一過性の細かい筋収縮（線維束性攣縮：fasciculation）が起こるが、脱分極が長く続くため、終板とその周囲の筋膜は電気的に不活性となり、脱分極性ブロック（phase I block）が生じる。イオンチャネルであるアセチルコリン受容体の開口により細胞内カリウムの放出が起こり、血中濃度の一過性上昇（0.5 mmol/L 程度）をきたす。反復投与や持続投与によって投与量が増加し、6 mg/kg を超えると、遮断作用は脱分極をきたさず、アセチルコリンに不感応となる phase II block が生ずる。Phase II block では非脱分極性筋弛緩薬と同様に抗コリンエステラーゼ薬で拮抗されるようになるが、作用持続時間も延長する。
- (2) 薬効 ◆単回投与での ED<sub>50</sub> は、麻酔法による差異があるが 0.1～0.15 mg/kg、ED<sub>95</sub> は 0.2～0.3 mg/kg である。1 mg/kg 投与で 1 分以内に 100%ブロックが生じ、4 分程度 100%ブロックが持続し、10 分程度で回復する。
- (3) 薬物動態 ◆血漿コリンエステラーゼにより速やかに分解され、phase I block では作用持続時間は非常に短い。イヌを用いた研究では、分布半減期は 1 分以下、排泄半減期は 5 分である。慢性肝疾患、悪性腫瘍などの疾患や体外循環、血漿交換などの治療行為、抗コリンエステラーゼ薬、緑内障治療薬のエコチオパート、β遮断薬、抗癌薬、アプロチニンなどの薬物投与により血漿コリンエステラーゼ活性が減少し、スキサメトニウムの分解が抑制される。血漿コリンエステラーゼの安全域は広く、著しい作用時間延長をきたすことは少ない。しかし筋弛緩リバースを行った直後にスキサメトニウムを使用すると、その作用時間は数十分に延長するため避けるべきである。一方、異型コリンエステラーゼ保持者、特にホモ接合体患者ではスキサメトニウムの作用時間は数時間にまで延長する。異型コリンエステラーゼの存在を調べるためには、ジブカインによるコリンエステラーゼ活性の低下を検査する（ジブカインナンバー）。
- (4) 胎盤通過性 ◆臍帯静脈血中に検出されるには、母体への 300 mg 以上の投与が必要である。

## 2) 適 応

### (1) 気管挿管時の筋弛緩

1 mg/kg を使用すれば 60 秒以内に挿管できる。しかし多岐にわたる副作用と、2007 年にロクロニウムが本邦でも使用可能となったことで、スキサメトニウムの有用性は低下している <sup>2)</sup>。

使用にあたっては、緊急手術時の迅速導入や静脈路の確保できていない小児への投与など適応を十分検討し、限定した使用が推奨される。

## 3) 使用法

気管挿管時に、スキサメトニウムとして成人には 1 mg/kg を単回静注する方法が一般的である。しかしこの量は多すぎるという意見もあり、ED<sub>95</sub> の 2 倍量である 0.6 mg/kg で投与後 60 秒の気管挿管が満足に行えるという報告がある <sup>3,4)</sup>。スキサメトニウム投与 2 分前に少量の非脱分極性筋弛緩薬を投与する（precurarization）ことで、単独投与時に見られる線維束性攣縮に伴う合併症（筋肉痛、眼内圧・胃内圧上昇など）を予防することができる。この場合スキサメトニウムの作用は減弱し、作用発現時間は延長する。乳幼児・小児において静注が不可能な場合は 2～3 mg/kg を筋注する。

必要に応じ、同量を繰り返し投与し筋弛緩を得ることができるが、投与量が増加すると phase II block が起こりやすく、副作用のリスクも増加するため気管挿管時の単回投与に限るべきである。

## 4) 注意点

- (1) 基本的注意点 ◆スキサメトニウム使用時には呼吸停止は必発であり、注入後きわめて速やか <sup>5)</sup> に起こる。使用にあたり、麻酔器、人工呼吸器などの準備が必要であり、気管挿管、人工呼吸に熟達した医師が使用しなくてはならない。
- (2) 禁 忌 ◆重症の熱傷、広範性挫滅性外傷、尿毒症、四肢麻痺、ジギタリス中毒の既往歴のある患者あるいは最近ジギタリス製剤を投与されたことのある患者（血中カリウムの増加作用による心停止）、および緑内障（眼内圧亢進作用）
- (3) 副作用
  - ①高カリウム血症による不整脈、心停止 ◆脊髄損傷、脊髄腫瘍、麻痺を伴う中枢神経損傷と運動ニューロン疾患、広範囲熱傷、広範囲筋挫滅を伴った外傷、破傷風などの疾患では、筋膜の広範囲損傷や神経障害により、広く終板以外の筋膜も性質が変化し、神経筋接合部外アセチルコリン受容体が多く発現する。このためスキサメトニウム投与により多くの受容体が開口し、細胞内のカリウムが大量に放出される。腎不全患者においては、尿毒症性ニューロパシーを合併していなければカリウムの上昇は健常人と変わらない。ただし代謝性アシドーシス、循環血流量減少患者ではカリウム値の上昇が著しくなるため、投与前の補正が必要である <sup>6)</sup>。

- ②横紋筋融解および悪性高熱◆スキサメトニウム投与後、筋細胞よりミオグロビンが大量に放出されることがある。小児では特に顕著である。一方、スキサメトニウムは悪性高熱症を引き起こすトリガーとなりうる。線維束性攣縮が異常に強く生じ、咬筋の強縮のため開口が十分でなくなることもある。このような症例では横紋筋融解および悪性高熱発症の危険性が高い。進行性筋萎縮症などの筋疾患では横紋筋融解および悪性高熱の危険が高い。
- ③循環器への影響◆徐脈、房室接合部調律、頻脈、不整脈がみられる。徐脈はムスカリン性アセチルコリン受容体の刺激による。特に2回目の投与時に徐脈が起こりやすいが、アトロピンの投与で回復する。心室性不整脈は血中カテコラミンの上昇によって起こり、気管挿管、手術侵襲、低酸素血症、高二酸化炭素血症、ジギタリス製剤との併用などにより増強される。
- ④他薬物との併用によるスキサメトニウムの薬理作用の増強・減弱
- a) 抗コリンエステラーゼ剤、アンベノニウム、ネオスチグミン等はスキサメトニウムの作用を増強し、全身麻酔時に持続的呼吸麻痺を起こすことがある。
- b) 非脱分極性筋弛緩薬、アプロチニン、ゾピクロン、アミノグリコシド系抗生剤、リンコマイシン系抗生剤との併用により、筋弛緩作用が増強し、遷延性無呼吸を起こすことがある。
- c) イリノテカンを使用した場合、スキサメトニウムの筋弛緩作用が減弱することがある。
- ⑤筋肉痛◆スキサメトニウム静注後に線維束性攣縮の影響で数日間全身の筋肉痛を訴える症例が、特に男性で多い。
- ⑥眼圧上昇◆スキサメトニウム投与により眼圧が5～10mmHg上昇する。開放性損傷時や緑内障で問題となる。
- ⑦胃内圧上昇◆線維束性攣縮に伴い胃内圧が上昇する。これにより胃内容物が逆流し、誤嚥を起こすため緊急手術などの導入時に問題となる。
- ⑧頭蓋内圧上昇◆頭蓋内圧が上昇する。頭蓋内圧亢進時に問題となる。
- ⑨アナフィラキシーショックおよび発疹◆ごくまれにアナフィラキシーショックが発生することがある。また、かなりの症例で前胸部の発疹がみられる。

#### (5) 産科領域における注意点

- ①胎盤通過性◆臨床使用量での胎盤通過性はほとんど認められない<sup>7)</sup>。母体に大量反復投与した場合や、胎児に異型コリンエステラーゼがある場合には新生児に筋弛緩を認めることがある。
- ②一般的に四肢麻痺を有する症例における使用には注意を要するが、ポリオ（急性灰白髄炎）症例の帝王切開で安全に使用できたとの報告がある<sup>8)</sup>。

#### 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) Naguib M, Lien CA : Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In Miller RD (eds) ; Miller's Anesthesia, 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005, pp486-492 (Ⅲ)
  - 2) Hunter JM : Drug therapy : New neuromuscular blocking drugs. N Engl J Med 1995 ; 332 : 1691-1699 (Ⅲ)
  - 3) Kopman AF, Zhaku B, Lai KS : The "Intubating Dose" of succinylcholine. Anesthesiology 2003 ; 99 : 1050-1054 (Ⅱ-c)
  - 4) Naguib M, Samarkandi A, Riad W, et al : Optimal dose of succinylcholine revisited. Anesthesiology 2003 ; 99 : 1045-1049 (Ⅰ)
  - 5) Heier T, Feiner JR, Lin J, et al : Hemoglobin desaturation following succinylcholine-induced apnea : A study of the recovery of spontaneous ventilation in healthy volunteers. Anesthesiology 2001 ; 94 : 754-759 (Ⅱ-b)
  - 6) Thapa S, Brull SJ : Succinylcholine-induced hyperkalemia in patients with renal failure : An old question revisited. Anesth Analg 2000 ; 91 : 237-241 (Ⅲ)
  - 7) Miller RD, Naguib M, Lien CA, et al : Miller's Anesthesia, 6th Edition. Churchill Livingstone, New York, 2005, pp 486-492 (Ⅲ)
  - 8) Wernet A, Bougeois B, Merckx P, et al : Successful use of succinylcholine for cesarean delivery in a patient with postpolio syndrome. Anesthesiology 2007 ; 107 : 680-681 (Ⅲ)

## セボフルラン sevoflurane

●IV 吸入麻酔薬の「セボフルラン」の頁へ ●X 小児麻酔薬の「セボフルラン」の頁へ

## 1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆吸入麻酔薬は、細胞膜の物理化学的性質、各種蛋白の高次構造、各種受容体・イオンチャネル、シナプス伝達など、ほとんど全ての生命現象に対して可逆的な影響を与える。吸入麻酔薬による全身麻酔の作用機序は解明されていない<sup>1)</sup>。動物実験ではあるが、近年、ニコチンの脳内投与がセボフルランの麻酔作用を減弱したという報告がなされている<sup>2)</sup>。臨床的に証明された拮抗薬は存在しない。

セボフルランによる子宮筋の弛緩作用は、カリウムチャネルの開口が関与していると報告されている<sup>3)</sup>。

## (2) 薬効

- ①麻酔作用 ◆50%の患者が侵害刺激(外科的執刀)に対して体動を示す吸入麻酔薬の最小肺胞内濃度(MAC)は、純酸素吸入と併用した際、25歳で2.6%、40歳で2.1%と報告されている<sup>4)</sup>。セボフルランでは年齢が10歳上がると、MACが7.2%減少する<sup>5)</sup>。従来、成人のMACは1.71%とされてきたが、MACの年齢依存性を考慮すると、ほぼ60歳の患者における値である。80歳では1.4%にまで減少する。

## ②中枢神経系への作用

- a) 癲癇の既往のある患者に対してセボフルランを投与したとき、棘波・徐波複合波などの突発性異常波がイソフルランよりも高率に出現した。既往のない患者ではどちらの吸入麻酔薬でも異常脳波は出現しなかった<sup>6)</sup>。脳圧亢進はみられないが、脳圧亢進のある患者では、過換気など脳圧を下げる処置を行いつつ注意して使用する必要がある。

- b) 妊娠により吸入麻酔薬のMACは減少する。妊娠8~13週の妊婦のMACは非妊婦と比較して約30%減少し<sup>7)</sup>、出産後24~72時間で非妊娠時のレベルに回復する<sup>8)</sup>。妊娠中のMACの減少の機序について、動物実験ではプロゲステロンや妊娠に関連した他のホルモンによる鎮痛効果が指摘されている<sup>9)</sup>。

- ③呼吸・循環器系への作用 ◆麻酔深度が深まるにつれ、呼吸抑制が生じる。気道刺激性は少ない<sup>10)</sup>。アナフィラキシーによる気管支収縮による気道抵抗の増加を抑制する<sup>11)</sup>。セボフルラン投与により心係数が低下し、用量依存的に体血管抵抗を減少させる結果、血圧の低下がみられるが、イソフルランに比較して心拍数の増加はみられない。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比較的少ない<sup>12)</sup>。

- ④筋弛緩作用 ◆筋弛緩薬の作用時間を延長し、単独でも筋弛緩作用を示す。

- ⑤子宮筋に対する弛緩作用 ◆セボフルランは、濃度依存的に子宮筋を弛緩させる<sup>13)</sup>。

## (3) 薬物動態

- ①約3~5%のセボフルランが体内で代謝され、残りは呼気中に排泄される。代謝は主として肝のCYP2E1を介して行われる。代謝されたセボフルランは無機フッ素として尿中に排泄される。血中無機フッ素濃度は投与終了後2時間でピークとなり、48時間で前値に回復する。無機フッ素の半減期は健常人で21時間であるが、肝機能障害患者で23時間、高齢者で24時間、腎機能低下患者では33時間に延長する。

- ②母体血から胎児血へ移行する比率(UV/MA ratio)は、0.8%のセボフルランを平均13分吸入した場合0.38で、これはハロタン0.5%、エンフルラン1%、イソフルラン0.6%を同時間吸入した場合と同等である<sup>14)</sup>。

## 2) 適応

適応は全身麻酔のみとされている。

## (1) 全身麻酔の導入および維持

## (2) 喘息急性増悪(重篤発作)

- ①EBMに基づいた喘息治療ガイドライン(作成:厚生労働省医療技術評価総合研究喘息ガイドライン班) ◆喘息症状(急性増悪)において、追加治療として「全身麻酔(イソフルラン・セボフルラン・エンフルランなどによる)を考慮する」と記載されている。

- ②NIH(National Institute of Health)による「喘息の診断・管理ガイドライン(Guideline for Diagnosis and Management of Asthma)」において吸入麻酔薬を用いた全身麻酔の適応についての記述はみられない。UpToDate(<http://www.uptodate.com/home/index.html>)によれば、重症の喘息に対する麻酔の応用は1930年代より試みられているが、吸入麻酔薬については症例報告、動物実験モデルの他に十分な根拠がなく、代替的、実験的治療の範疇と考えられる<sup>15~19)</sup>。

- (3) 帝王切開術 ◆帝王切開術を全身麻酔で行う場合には、セボフルランの低い分配係数により迅速な導入と覚醒が可能となる。

- (4) EXIT(ex utero intrapartum treatment) procedure ◆EXITの際には、セボフルランにより子宮を弛緩させると同時に胎盤血流を増加させることが可能である。さらに胎盤を移行したセボフルランは胎児の不動化にも貢献することが期待されている<sup>20)</sup>。

- (5) 無痛分娩 ◆区域麻酔による無痛分娩が適応とならない症例や、区域麻酔による無痛分娩が行えない環境では、セボフルランを用いた無痛分娩が試みられている<sup>21)</sup>。

## 3) 使用法

セボフルランの専用気化器を用い、原則として麻酔器に接続してガスとして投与する。

## (1) 麻酔導入◆導入におけるセボフルランの使用は次のように行う。

①従来の急速導入法での併用◆静脈麻酔薬により意識消失を得た後、適切な吸入濃度のセボフルランを使用して導入の補助とすることができる。

②急速吸入導入◆マスクによるセボフルラン単独または亜酸化窒素併用による導入が可能である。この場合、直ちに導入で投与しようとする最高吸入濃度を投与することができる。

a) 導入時の濃度◆欧米の報告の多くでは 8%を用いた導入が行われている<sup>22)</sup>。導入に用いる吸入濃度を比較した研究では、8%の吸入濃度による導入の方が、3%による導入よりも、第 2 期の持続時間が短く、速やかに第 3 期に移行し、循環系の安定性は同等である<sup>23)</sup>。高濃度セボフルランを投与するときは、患者の年齢と臨床状態にあわせて調節する必要がある。

b) 緩徐導入に関する注意◆気道刺激性が少ないため、従来から行われてきた吸入濃度を漸増する、いわゆる緩徐導入による導入は必須ではない。緩徐導入は導入時間が延びるだけでなく、導入中に体動や興奮などの副作用の発生率が高くなる<sup>24)</sup>。

## (2) 麻酔維持◆患者の臨床徴候を観察しながら、酸素、空気、または酸素・亜酸化窒素と併用し、外科的麻酔状態を維持する。

## (3) 産科に関連した使用法

①帝王切開◆帝王切開の際にセボフルランを全身麻酔の目的で使用する場合は、確実に気道を確保した後に開始する。児娩出後は、子宮筋の弛緩を防ぐために濃度を 0.5MAC 程度に下げる。

② EXIT ◆EXIT の際に子宮弛緩を目的に用いる場合は、比較的高濃度 (2MAC) 程度での使用が推奨されている。

③無痛分娩◆無痛分娩の目的でセボフルランを使用する場合は、気化器を用いて 0.5MAC 程度のセボフルランを子宮の収縮開始前に吸入する。

(4) その他◆動物実験においては、吸入麻酔薬を脂肪乳剤と混和してエマルジョンを作成し、静注して全身麻酔を管理する方法が開発されている<sup>25, 26)</sup>。従来、吸入麻酔薬の静脈内後投与は肺損傷を引き起こし、致命的とされてきたが<sup>27, 28)</sup>、おそらく相対的に大量の麻酔薬が気化することによる障害が主体で、適切な量をエマルジョンとして投与すれば、吸入と同様の効果の得られる可能性がある。なお実験的に、ヒトの硬膜外腔へハロタンを投与した報告もある<sup>29)</sup>。

## 4) 注意点

## (1) 基本的注意点

①術前の絶飲食

②麻酔の深度は手術・検査・患者の状態を考慮して調節する

③ MAC の年齢依存◆年齢とともに MAC は低下し、高齢者では MAC が 20 歳の約半分に低下する。年齢が増加するほど亜酸化窒素を併用した際、セボフルラン MAC の低下の割合が大きくなる。

④高濃度セボフルラン投与時の注意◆血液/ガス分配係数が小さいため (0.63)、吸入濃度を増加させたときの血中セボフルラン濃度の上昇は、他の吸入麻酔薬に比べて急激で、血圧低下や呼吸抑制が起こりやすい。これらの副作用は吸入濃度の調節で補正可能である。過量投与時には直ちに次のことを行う。

a) セボフルラン投与の中止

b) 気道確保

c) 補助または調節呼吸による酸素投与

d) 循環機能の維持

⑤他の薬剤・麻酔法との併用◆鎮痛薬 (フェンタニル、レミフェンタニル)、 $\alpha_2$  アゴニスト、硬膜外麻酔の併用は、セボフルランの MAC を低下させる。

⑥麻酔回路の異常発熱・発火◆欧米において、非常にまれに、乾燥した二酸化炭素吸着剤とともにセボフルランを使用したときに、麻酔回路が異常発熱・発火した事例が報告された。現在まで、日本国内での報告はなされておらず、その原因のみならずセボフルランとの因果関係もまったく不明である。吸入麻酔薬を使用する際の一般的な注意として、二酸化炭素吸着装置の温度を定期的にチェックする必要がある。詳細は米国 FDA のホームページ (<http://www.fda.gov/medwatch>) を参照。

⑦子宮筋弛緩作用◆セボフルランの子宮筋弛緩作用は胎盤血流を改善するので、娩出までの胎児にとっては好ましい作用であるが、娩出後は子宮の弛緩により出血量が増加するので注意が必要である。ただし、子宮の弛緩を避けるために児娩出後にセボフルランを中止すると術中覚醒の危険性が増すので注意が必要である。

## (2) 禁忌

①悪性高熱症およびその疑いのある患者

②高濃度セボフルラン◆胎児に移行して新生児抑制の原因となる。この場合、1 分後のアプガースコアは低くても、5 分後のアプガースコアは問題なく挿管も必要としないことが多いが<sup>30)</sup>、適切な新生児の蘇生を行えない状況では、高濃度のセボフルランは禁忌である。

## (3) 副作用

①重大な副作用◆悪性高熱症、横紋筋融解現象、ショック、アナフィラキシー様症状

②その他の副作用

a) 肝・腎機能◆セボフルランを使用した麻酔管理では、術後肝機能に重大な副作用はみられなかった<sup>31)</sup>。腎機能に対しては体内代謝産物である血清無機フッ素と、二酸化炭素吸着剤との反応で生じる Compound A の影響が議論されている<sup>32, 33)</sup>。Compound A の産生に関係した全ての要素（セボフルラン投与時間、新鮮ガス流量、使用セボフルラン濃度、二酸化炭素吸着剤の種類）について注意する必要がある。ただし、無機フッ素の腎毒性に関しては、現在では使用されないメトキシフルランのデータが外挿される形で議論が行われており、セボフルランによる高無機フッ素血症により明らかな腎障害を生じたとする大規模な研究結果はない。また、Compound A による腎障害も動物実験でしか証明されておらず、ヒトにおいて両者の関係を直接証明した比較対照研究はない<sup>34)</sup>。

- ・新鮮ガス流量 2 L/min 以下の低流量麻酔では、セボフルラン使用量が 2 MAC/hr を超えないようにする（米国における使用基準）。
- ・新鮮ガス流量 1 L/min 以下の低流量麻酔は推奨できない（米国における使用基準）。
- ・血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上の患者での安全性は確立されていない（米国における使用基準）。
- ・Compound A の産生量はソーダライムよりも、バラライムで増加する。

b) 子宮弛緩◆吸入麻酔薬による子宮弛緩は、児娩出後の出血量を増加させるが、オキシトシンやプロスタグランジンで抑制される<sup>35)</sup>。

(4) 痙攣◆セボフルランはイソフルランにくらべて強い異常脳波誘発作用がある<sup>6)</sup>。小児または若年者、痙攣の既往のある患者での使用では痙攣誘発の可能性があるので注意する。

(5) 妊婦◆妊婦での安全性は確立していない。一方、ヒトにおける明らかな催奇形性、有害事象発生の報告はない。大規模な追跡調査も行われていない。ただし近年、動物実験モデルに限って、特定の状況下で胎生期のラットに対する全身麻酔（セボフルラン・イソフルラン）が、将来的に学習異常、行動異常を生じうる可能性が論じられている<sup>36, 37)</sup>。産婦人科手術では子宮筋を弛緩させる作用に考慮して使用する。

(6) 胎児◆セボフルランを用いた帝王切開では新生児の血漿フッ素濃度が上昇することが報告されているが、これまでに児の腎機能異常や肝機能異常は報告されていない。

## 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) Campagna JA, Miller KW, Forman SA : Mechanisms of action of inhaled anesthetics. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 2110-2124 (Ⅲ)
- 2) Alkire MT, McReynolds JR, Hahn EL, et al : Thalamic microinjection of nicotine reverses sevoflurane-induced loss of righting reflex in the rat. *Anesthesiology* 2007 ; 107 : 264-272 (動物実験)
- 3) Kafali H, Kaya T, Gürsoy S, et al : The role of K(+) channels on the inhibitor effect of sevoflurane in pregnant rat myometrium. *Anesth Analg* 2002 ; 94 : 174-178 (動物実験)
- 4) Nickalls RWD, Mapleson WW : Age-related iso-MAC charts for isoflurane, sevoflurane and desflurane in man. *Br J Anaesth* 2003 ; 91 : 170-174 (Ⅲ)
- 5) Eger EI : Age, minimum alveolar anesthetic concentration, and minimum alveolar anesthetic concentration-awake. *Anesth Analg* 2001 ; 93 : 947-53 (Ⅲ)
- 6) Iijima T, Nakamura Z, Iwao Y, et al : The epileptogenic properties of the volatile anesthetics sevoflurane and isoflurane in patient with epilepsy. *Anesth Analg* 2000 ; 91 : 989-995 (Ⅱ-a)
- 7) Turner RJ, Lambrost M, Holmes C, et al : The effects of sevoflurane on isolated gravid human myometrium. *Anaesth Intensive Care* 2002 ; 30 : 591-596 (Ⅰ)
- 8) Chan MT, Mainland P, Gin T : Minimum alveolar concentration of halothane and enflurane are decreased in early pregnancy. *Anesthesiology* 1996 ; 85 : 782-786 (Ⅱ-a)
- 9) Chan MT, Gin T : Postpartum changes in the minimum alveolar concentration of isoflurane. *Anesthesiology*. 1995 ; 82 : 1360-1363 (Ⅱ-a)
- 10) Doi M, Ikeda K : Airway irritation produced by volatile anaesthetics during brief inhalation : Comparison of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane. *Can J Anaesth* 1993 ; 40 : 122-126 (Ⅰ)
- 11) Katoh T, Ikeda K : A comparison of sevoflurane with halothane, enflurane, and isoflurane on bronchoconstriction caused by histamine. *Can J Anaesth* 1994 ; 41 : 1214-1219 (Ⅱ-a)
- 12) Hayashi Y, Sumikawa K, Tashiro C, et al : Arrhythmogenic threshold of epinephrine during sevoflurane, enflurane, and isoflurane anesthesia in dogs. *Anesthesiology* 1988 ; 69 : 145-147 (Ⅱ-a)
- 13) Datta S, Migliozi RP, Flanagan HL, et al : Chronically administered progesterone decreases halothane requirements in rabbits. *Anesth Analg* 1989 ; 68 : 46-50 (動物実験)
- 14) Satoh D, Iwatsuki N, Naito M : Comparison of the placental transfer of halothane, enflurane, sevoflurane, and isoflurane during cesarean section. *J Anesth* 1995 ; 9 : 220-223 (Ⅰ)

- 15) Rosseel P, Lauwers LF, Baute L : Halothane treatment in life-threatening asthma. *Intensive Care Med* 1985 ; 11 : 241-246 (症例報告) 1
- 16) Hirshman CA, Bergman NA : Halothane and enflurane protect against bronchospasm in an asthma dog model. *Anesth Analg* 1978 ; 57 : 629-633 (動物実験) 2
- 17) Bierman MI, Brown M, Moren O, et al : Prolonged isoflurane anesthesia in status asthmaticus. *Crit Care Med* 1986 ; 14 : 832-833 (症例報告) 3
- 18) Habre W, Wildhaber JH, Sly PD : Prevention of methacholine-induced changes in respiratory mechanics in piglets : a comparison of sevoflurane and halothane. *Anesthesiology* 1997 ; 87 : 585-590 (動物実験) 4
- 19) Shankar V, Churchwell KB, Deshpande JK : Isoflurane therapy for severe refractory status asthmaticus in children. *Intensive Care Med* 2006 ; 32 : 927-933 (症例報告) 5
- 20) Kuczkowski KM : Advances in obstetric anesthesia: anesthesia for fetal intrapartum operations on placental support. *J Anesth* 2007 ; 21:243-251 (Ⅲ) 6
- 21) Yeo ST, Holdcroft A, Yentis SM, et al : Analgesia with sevoflurane during labour : Determination of the optimum concentration. *Br J Anaesth* 2007 ; 98 : 105-109. (Ⅱ-c) 7
- 22) Thwaites A, Edmonds S, Smith I : Inhalation induction with sevoflurane : A double-blind comparison with propofol. *Br J Anaesth* 1997 ; 78 : 356-361 (Ⅰ) 8
- 23) Hall JE, Ebert T, Harmer M : Induction characteristics with 3 % and 8 % sevoflurane in adults : An evaluation of the second stage of anaesthesia and its haemodynamic consequences. *Anaesthesia* 2000 ; 55 : 545-550 (Ⅱ-a) 9
- 24) Yurino M, Kimura H : Induction of anesthesia with sevoflurane, nitrous oxide, and oxygen a comparison of spontaneous ventilation and vital capacity rapid inhalation induction (VCR II) techniques. *Anesth Analg* 1993 ; 76 : 598-601 (Ⅰ) 10
- 25) Yang XL, Ma HX, Yang ZB, et al : Comparison of minimum alveolar concentration between intravenous isoflurane lipid emulsion and inhaled isoflurane in dogs. *Anesthesiology* 2006 ; 104 : 482-487 (動物実験) 11
- 26) Zhou JX, Luo NF, Liang XM, et al : The efficacy and safety of intravenous emulsified isoflurane in rats. *Anesth Analg* 2006 ; 102 : 129-134 (動物実験) 12
- 27) Dwyer R, Coppel DL : Intravenous injection of liquid halothane. *Anesth Analg* 1989 ; 69 : 250-255 (症例報告) 13
- 28) Sutton J, Harrison GA, Hickie JB : Accidental intravenous injection of halothane. *Br J Anaesth* 1971 ; 43 : 513-520 (症例報告) 14
- 29) Suwa K : Epidurally administered halothane vapor potentiates mepivacaine-induced anesthesia : a report of 10 cases. *J Anesth* 1988 ; 2 : 90-93 (症例報告) 15
- 30) Ohashi Y, Sumikura H, Tateda T : Inhibitory effect of alprostadil against sevoflurane-induced myometrial relaxation in rats. *J Anesth* 2007 ; 21 : 361-366 (動物実験) 16
- 31) Suttner SW, Schmidt CC, Boldt J, et al : Low-flow desflurane and sevoflurane anesthesia minimally affect hepatic integrity and function in elderly patients. *Anesth Analg* 2000 ; 91 : 206-212 (Ⅰ) 17
- 32) Mazze RI, Jamison RL : Low-flow (1L/min) sevoflurane : Is it safe? *Anesthesiology* 1997 ; 86 : 1225-1227 (Ⅲ) 18
- 33) Eger EI. Compound A : Does it matter? *Can J Anesth* 2001 ; 48 : 427-430 (Ⅲ) 19
- 34) Higuchi H, Adachi Y, Wada H, et al : The effects of low-flow sevoflurane and isoflurane anesthesia on renal function in patients with stable moderate renal insufficiency. *Anesth Analg* 2001 ; 92 : 650-655 (Ⅰ) 20
- 35) Asada A, Fujimori M, Tomoda S, et al : Sevoflurane anesthesia for elective cesarean section. *J Anesth* 1990 ; 4 : 66-72 (Ⅱ-c) 21
- 36) Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, et al : Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci* 2003 ; 23 : 876-882 (動物実験) 22
- 37) Satomoto M, Satoh Y, Terui K, et al : Neonatal exposure to sevoflurane induces abnormal social behaviors and deficits in fear conditioning in mice. *Anesthesiology* 2009 ; 110 : 628-637 (動物実験) 23

# **デスフルラン desflurane**

●Ⅳ 吸入麻酔薬 の「デスフルラン」の頁へ ●Ⅹ 小児麻酔薬 の「デスフルラン」の頁へ

## **1) 薬理作用**

(1) 作用機序 ◆作用機序として中脳網様体や大脳皮質などの上行性網様体賦活系の抑制が重要と考えられているが、未だ解明されていない。

(2) 薬 効

①麻酔作用 ◆健常成人及び手術患者で麻酔の導入及び覚醒は非常に速やかである。麻酔深度は容易に調節できる。最小肺泡濃度 (MAC) は純酸素併用下で 9 ヶ月で 10.0%, 4 歳で 8.6%, 25 歳で 7.3%, 45 歳で 6.0%, 70 歳で 5.2%と年齢を経るにつれて減少する<sup>1,2)</sup>。MAC が 6.0%と高いことと、血液 / ガス分配係数が 0.45 と小さいことにより、迅速な麻酔薬の調節と覚醒が可能である。

②中枢神経への作用 ◆脳波上、痙攣波を誘発するとの報告はない。脳血流はヒトにおいて 1.0MAC のデスフルラン投与下では 20%低下する<sup>3)</sup>。1.0MAC における  $\text{PaCO}_2$  への反応性は保たれる<sup>3)</sup>ため、過換気により頭蓋内圧を低下させる。

③呼吸への作用 ◆麻酔深度が深まるにつれ、呼吸抑制が生じる。気道刺激作用があり、咳嗽や喉頭痙攣などを誘発することがある。気管支拡張作用については、1.0MAC では気道抵抗を低下させたが、2.0MAC では気道抵抗を増加させたとの報告がある<sup>4)</sup>。したがって、高濃度の投与は慎重に行う必要がある。

④循環への作用 ◆心筋収縮力を抑制するが、心拍数は増加し、左室後負荷が低下することにより 1MAC 程度では心拍出量は維持される<sup>5)</sup>。末梢血管抵抗は低下し、濃度依存性に血圧を低下させる。心筋のアドレナリンに対する感受性を高めるが、7~13 $\mu\text{g}/\text{kg}$  以下のアドレナリン投与では心室性不整脈を有意に誘発しない。また QTc 間隔延長作用は他の揮発性吸入麻酔薬と同様である<sup>6)</sup>。

⑤肝臓への作用 ◆プロポフォールと比較して、肝血流を減少させる可能性がある<sup>7)</sup>が、肝臓での酸素消費量増加を抑え、術後の肝酵素上昇を抑えることが示唆されている。

⑥腎臓への作用 ◆生体での安定性が高く、ほとんど代謝されないため、無機フッ素の産生はごくわずかで、腎毒性の可能性は少ない。

(3) 薬物動態

①分布 ◆デスフルラン 6.0% を 30 分間吸入したとき、 $F_A/F_I$  (吸入濃度に対する終末呼気濃度の割合) は、吸入開始 3 分後では 0.702, 吸入開始 30 分後では 0.890 に達した。また、 $F_A/F_{A0}$  (吸入中の最終終末呼気濃度に対する終末呼気濃度の割合) は、吸入終了 5 分後では 0.169, 吸入終了 30 分後では 0 であった。また、血中デスフルラン濃度は終末呼気濃度 ( $F_A$ ) とほぼ同様の推移を示した<sup>8)</sup>。

②代謝 ◆デスフルランの化学構造は、イソフルランの塩素原子がフッ素原子に置き換わったものであり、この炭素フッ素結合がイソフルランと比較して代謝による分解を受けにくい要因となっている。構造の安定性と血液、組織への溶解性の低さから生体内代謝率は 0.02%と極めて低い<sup>9)</sup>。この 0.02%は主に肝の CYP2E1 により代謝される。デスフルランが体内で代謝されている唯一の根拠は、尿中トリフルオロ酢酸濃度の測定であるが、イソフルランの約 1/50 から 1/10 しか代謝されない<sup>10)</sup>。

## **2) 適 応**

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。

## **3) 使用法**

(1) 麻酔導入

①静脈麻酔薬により意識消失を得た後、デスフルランを 3%から開始し、適切な麻酔深度が得られるよう患者の全身状態を観察しながら、徐々に増加させる。意識消失には 2.4%, 外科的手術への適応には 2.5~8.5%の濃度が必要とされる。

② 6%以上の濃度で、咳、息ごらえ、喉頭痙攣などの気道症状<sup>11)</sup>、頻脈、血圧上昇がみられることがあるため<sup>12)</sup>、高濃度の投与は避けるのが望ましい。この気道症状、循環動態の変化は麻薬の併用により抑制される。基本的に緩徐導入には適さない。

(2) 麻酔維持 ◆患者の臨床兆候を観察しながら、酸素・空気または酸素・亜酸化窒素と併用し、外科的麻酔状態を維持する。デスフルランは、化学的に安定しており、麻酔中の体内吸収も少なく調節性がよく、低流量麻酔に適している。

## **4) 注意点**

(1) 基本的注意点

①肝 炎 ◆ハロゲン化麻酔薬使用歴のある患者で肝炎があらわれる可能性がある。

②周術期の高カリウム血症があらわれる可能性がある。神経筋疾患のある患者での高カリウム血症のリスクは上昇する。

③腫瘍等の合併のある患者での頭蓋内圧の上昇<sup>13)</sup>。

④悪性高熱症 ◆悪性高熱症を引き起こす可能性の高い患者への使用を避ける。スキサメトニウム塩化物の併用で悪性高熱症の発

生率が高まるが、全例ではない。

- ⑤呼吸抑制◆用量依存性に呼吸抑制を引き起こし、低酸素もしくは高二酸化炭素血症に対する反応が鈍化する。低酸素肺血管収縮が鈍化し、肺循環におけるシャントが増加する。
- ⑥心血管病変のある患者もしくは頻脈、高血圧患者への単独での使用は回避する。1 MAC を超える濃度では血中カテコラミン濃度の上昇により一過性の血圧上昇および心拍数上昇が起こる。また末梢血管拡張による低血圧の発現は、麻酔量または麻酔深度に依存する。
- ⑦6～7%のデスフルランによるマスク導入は、セボフルラン、イソフルランと比較して、咳、痙攣、咽頭痙攣、息止め、分泌物増加等の副作用の併発が多い<sup>14)</sup>。このためマスク導入には適さない。
- ⑧2 MAC の濃度でセボフルラン、イソフルランではみられない気管収縮反応が起こる<sup>4)</sup>。
- ⑨挿管下の喫煙者における気道内圧減少がみられないため、喫煙者への麻酔維持の目的での使用は他のセボフルランなどの揮発性吸入麻酔薬と比較して適応は少ない<sup>15)</sup>。
- 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。
- 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。

## (2) 禁忌

- ①ハロゲン化麻酔薬での異常反応歴
- ②悪性高熱症の既往歴

## (3) 副作用

- ①重大な副作用◆悪性高熱症、高カリウム血症、重篤な不整脈、横紋筋融解症、アナフィラキシー、肝機能障害、喉頭痙攣
- ②呼吸器症状◆高濃度の投与により咳嗽、息こらえ、喉頭痙攣などが起こることがある。
- ③循環器症状◆高濃度の投与により、頻脈、血圧上昇が起こることがある。
- ④消化器症状◆術後嘔気・嘔吐が起こることがある。

## (4) 妊産婦、授乳患者への使用

- ①他の揮発性麻酔薬（イソフルラン、セボフルラン）と同様に、帝王切開における出血量増加に対する影響に関する議論があるものの、低濃度（1.0 MAC）の使用では出血量増加は起こらないとされている。
- ②他の揮発性麻酔薬と同様に、子宮弛緩作用が濃度依存性にある。帝王切開において、オキシトシン使用下で分娩後のセボフルランとデスフルランの子宮収縮を比較した場合、0.5 MAC では両者に違いはなかったものの、1.0 MAC ではセボフルランに比較してデスフルランの方が、オキシトシンによる子宮収縮への影響は低かった。帝王切開における使用では、子宮収縮作用保持の観点から 1.0 MAC のデスフルランの方が同濃度のセボフルランより望ましいとされている<sup>16)</sup>。
- ③デスフルランの胎盤移行性についてのデータはない。
- ④授乳に対する影響◆迅速な排泄効果のため、麻酔から 24 時間以降の母乳に与える影響はないと思われる。
- ⑤分娩第 2 期の除痛目的で吸入麻酔薬として使用した場合、1.0～4.5%のデスフルランの使用で 30～60%の亜酸化窒素と同様の鎮痛効果がみられる<sup>17)</sup>。しかしながら、気化器の問題、余剰ガスの問題、鎮痛効果が十分でないこと、妊婦の意識消失の問題、妊婦の気道障害、誤嚥の可能性から、分娩第 1 期および第 2 期における除痛目的での揮発性麻酔薬全般の使用は、推奨されていない。

## 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) Rampil IJ : I-653 MAC study in patients. (海外資料 02, バクスター株式会社社内資料)
  - 2) Gold MI, Abello D, Herrington C : Minimum alveolar concentration of desflurane in patients older than 65 yr. *Anesthesiology*. 1993 ; 79 : 710-714 (Ⅲ)
  - 3) Mielck F, Stephan H, Buhre W, et al : Effect of 1 MAC desflurane on cerebral metabolism, blood flow and carbon dioxide reactivity in humans. *Br J Anaesth* 1998 ; 81 : 155-160 (Ⅱ-c)
  - 4) Dikmen Y, Eminoglu E, Salihoglu Z, et al : Pulmonary mechanics during isoflurane, sevoflurane and desflurane anaesthesia. *Anaesthesia* 2003 ; 58 : 745-748 (Ⅰ)
  - 5) Hettrick DA, Pagel PS, Warltier DC : Desflurane, sevoflurane, and isoflurane impair canine left ventricular-arterial coupling and mechanical efficiency. *Anesthesiology* 1996 ; 85 : 403-413 (動物実験)
  - 6) Owczuk R, Wujtewicz MA, Sawicka W, et al : The influence of desflurane on QTc interval. *Anesth Analg* 2005 ; 101 : 419-422 (Ⅱ-c)
  - 7) Meierhenrich R, Gauss A, Muhling B, et al : The effect of propofol and desflurane anaesthesia on human hepatic blood flow: a pilot study. *Anaesthesia* 2010 ; 65 : 1085-1093 (Ⅰ)
  - 8) 手術患者を対象とした BLM-240 の安全性及び薬物動態の検討(第 I/II 相臨床試験) (国内試験 001, バクスター株式会社社内資料)
  - 9) Preckel B, Bolten J : Pharmacology of modern volatile anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005 ; 19 : 331-348 (Ⅲ)

- 
- 10) Sutton TS, Koblin DD, Gruenke LD, et al : Fluoride metabolites after prolonged exposure of volunteers and patients to desflurane. *Anesth Analg* 1991 ; 73 : 180-185 (Ⅱ-a) 1
- 11) Bunting HE, Kelly MC, Milligan KR : Effects of nebulized lignocaine on airway irritation and hemodynamic changes during induction of anesthesia with desflurane. *Br J Anaesth* 1995 ; 75 : 631-633 (Ⅲ) 2
- 12) Moore MA, Weiskopf RB, Eger II EI, et al : Rapid 1% increases of end-tidal desflurane concentration to greater than 5% transiently increase heart rate and blood pressure in humans. *Anesthesiology* 1994 ; 81 : 94-98 (Ⅱ-c) 3
- 13) Muzzi DA, Losasso TJ, Dietz NM, et al : The effect of desflurane and isoflurane on cerebrospinal fluid pressure in humans with supratentorial mass lesions. *Anesthesiology* 1992 ; 76 : 720-724 (Ⅱ-a) 4
- 14) Rampil IJ, Lockhart SH, Zwass MS, et al : Clinical characteristics of desflurane in surgical patients: minimum alveolar concentration. *Anesthesiology* 1991 ; 74 : 429-433 (Ⅱ-a) 5
- 15) Goff MJ, Arain SR, Ficke DJ, et al : Absence of bronchodilation during desflurane anesthesia : a comparison to sevoflurane and thiopental. *Anesthesiology* 2000 ; 93 : 404-408 (Ⅰ) 6
- 16) Yildiz K, Dogru K, Dalgic H, et al : Inhibitory effects of desflurane and sevoflurane on oxytocin-induced contractions of isolated pregnant human myometrium. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005 ; 49 : 1355-1359 (Ⅰ) 7
- 17) Abboud TK, Swart F, Zhu J, et al : Desflurane analgesia for vaginal delivery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995 ; 39 : 259-261 (Ⅰ) 8
- 9 13
- 10 14
- 11 15
- 12 16
- 13 17
- 14 18
- 15 19
- 16 20
- 17 21
- 18 22
- 19 23
- 20 24
- 21 25
- 22 26
- 23 27
- 24 28
- 25 29
- 26 30
- 27 31
- 28 32
- 29 33
- 30 34
- 31 35
- 32 36
- 33 37
- 34 38
- 35 39
- 36 40
- 37 41
- 38 42
- 39 43
- 40 44
- 41 45
- 42 46
- 43 47
- 44 48
- 45 49
- 46 50
- 47 51
-

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

●V 局所麻酔薬 の「テトラカイン塩酸塩」の頁へ

## 1) 薬理作用 <sup>1-3)</sup>

- (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もに腎より排泄される。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<sup>2)</sup>。

- (1) 帝王切開、妊娠中の手術時、無痛分娩時の脊髄くも膜下麻酔

## 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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。

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、baricity<sup>5)</sup>

| 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) 脊髄くも膜下麻酔

- ①投与量 ◆投与量は麻酔領域、組織、部位、症状により適宜増減する。
  - a)帝王切開 ◆0.1～0.67%注射液として 6～10 mg
  - b)無痛分娩 ◆0.1～0.67%注射液として 4～10 mg
  - c)その他の妊娠中の手術時 ◆0.1～0.67%注射液として 6～15 mg
- ②調製法 ◆溶解液には、10%ブドウ糖注射液 (高比重)、蒸留水 (低比重)、生理食塩水 (等比重) がおもに使用されている<sup>6,7)</sup>。
- ③妊娠後期の患者 ◆脊髄くも膜下麻酔を妊娠後期の患者に行う場合、投与量の減量を考慮するとともに、子宮左方移動、十分な輸液を行い、頻回のバイタルサインの測定およびパルスオキシメータによる酸素飽和度の測定を行う。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。手術が終了しても麻酔が完全に消失するまでバイタルサインおよび全身状態の観察を行う。脊髄くも膜下麻酔時の低血圧は子宮血流の低下により、直接子宮胎盤循環の悪化を招くため速やかに治療する必要がある<sup>8)</sup>。

- (3) 硬膜外麻酔 ◆硬膜外麻酔に用いると、比較的鎮痛作用が弱く、筋弛緩作用が強いので、分娩時の硬膜外麻酔用にはほとんど用いられない<sup>9)</sup>。

## 4) 注意点

### (1) 禁 忌

- ①重篤な出血やショック状態
- ②穿刺部位またはその周辺の炎症
- ③敗血症

- ④本薬に対する過敏症の既往 1
- ⑤中枢性神経系疾患、髄膜炎、脊髄瘍、灰白脊髄炎などの患者 2
- (2) エステラーゼが少ない患者◆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<sup>1)</sup>。最大安全使用量は100mg(アドレナリン添加で150mg)、脊髄くも膜下麻酔では20mgである。 3 4
- (3) 胎児への影響◆脊髄くも膜下麻酔時の局所麻酔薬が、直接胎児に影響するかは調べられていない。しかし、脊髄くも膜下麻酔では注入される局所麻酔薬が少量であり、母体血中濃度が無視できるほど低いので、直接の作用はないと考えられている<sup>10)</sup>。 5 6

## 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) AHFS Drug Information, 2008, p 3162 (III) 10
  - 2) 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 ) 11 12
  - 3) 横山和子：薬理(基礎編)．脊椎麻酔，診断と治療社，1999, p 104 (III) 13
  - 4) 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 ) 14 15
  - 5) 横山和子：薬理(基礎編)．脊椎麻酔，診断と治療社，1999, pp 108-110 (III) 16
  - 6) Glosten B : Anesthesia, 5th ed., Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000, pp 230, 2024-2068 (III) 17
  - 7) 益田律子：臨床医のための脊椎麻酔．HBJ 出版局，1991, pp 240-290 (III) 18
  - 8) Hawkins JL, Bassell GM, Marx GF : Shnider and Levinson's Anesthesia for Obsterics, 4th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002, pp 429-439 (III) 19 20
  - 9) Bromage PR : A comparison of bupivacaine and tetracaine in epidural analgesia for surgery. Can Anaesth Soc J 1969 ; 16 : 37-45 (II-a) 21
  - 10) Chantigian RC : Manual of Obsteric Anesthesia, 2nd ed., Churchill Livingstone, New York, 1992, pp 55-65 (III) 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

**ドパミン塩酸塩** dopamine hydrochloride (別名: 塩酸ドパミン)

●VIII 循環作動薬の「ドパミン塩酸塩」の頁へ

**1) 薬理作用****(1) 作用機序**

①ノルアドレナリンの前駆体であり、ドパミン受容体をはじめ  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  および  $\alpha$  受容体に対して刺激作用を有する。末梢性に投与されたドパミンは血液脳関門を通過できず、末梢作用のみを示す。低用量のドパミンは血管平滑筋にある  $D_1$  ドパミン受容体に直接働き、細胞内 cAMP 量を増加させ、血管拡張を起こす。特に、腎動脈、腸間膜動脈には固有のドパミン受容体があり、ドパミンは低濃度でそれらを刺激し血管を拡張し血流量を増やし<sup>1)</sup>。さらに糸球体濾過を増大させて  $Na^+$  利尿を起こす。少し高用量のドパミンは主として交感神経終末からのノルアドレナリン遊離を介する間接作用により、心収縮力、心拍出量を増加させる。高用量のドパミンは、血管の  $\alpha_1$  受容体を刺激し、血圧を上昇させる。

②ドパミンの子宮胎盤循環に対する影響は研究により一定しておらず、胎児胎盤循環を悪化させる可能性がある<sup>2,3)</sup>。帝王切開時の血圧維持量 ( $2 \sim 4 \mu\text{g/kg/min}$ ) の投与で新生児のアプガースコアは変化しないが、臍帯動脈、臍帯静脈の  $PO_2$  の低下が認められた<sup>4)</sup>。

**(2) 薬効**

①心収縮力増強作用 ◆冠動脈血流、大動脈血流および LVdp/dt は投与量に比例して増加する。

②腎血流量増加作用 ◆ドパミン受容体を介して腎血流量を増加させる。

③上腸間膜血流量増加作用 ◆ドパミン受容体を介して上腸間膜血流量を増加させる。

④血圧上昇作用 ◆心拍出量の増加により血圧を上昇させる。

最近の報告によれば<sup>5)</sup>、重篤な敗血症における血圧維持のための薬物としてノルアドレナリンとともに第 1 選択薬に指定されている (1C)。しかしながら、低濃度投与による腎保護作用は否定されている (1A)。

**(3) 薬物動態**

①ドパミンは、大半が MAO (モノアミンオキシダーゼ) や COMT (カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ) の作用を受けて代謝される [ドパミンは、COMT により 3-メトキシチラミンとなり、さらに MAO により HVA (ホモバニリン酸) となる]。一部は、副腎等でノルアドレナリン、アドレナリンに転換された後、代謝されると推定されている。

②健常成人 6 名に  $^{14}\text{C}$ -ドパミン塩酸塩 ( $104.6 \mu\text{Ci}/872 \mu\text{g}/1000\text{mL}$ ) を 4 時間点滴静注した場合、点滴投与時間内に投与量の約 40% が尿中に排出され、このうち HVA は約 53%、ノルアドレナリンは 4.7%、ドパミンは 9% であった。投与 5 日後の総回収率は  $97 \pm 3.5\%$  であり、このうち投与したドパミンの直接関連代謝物は 75% であり、残りの 25% はノルアドレナリンの代謝物であった<sup>6)</sup>。

③ドパミンを健康ボランティアに投与したところ、体重あたりで算出した同等の投与量に対してその血中濃度に大きな差異が生じることも報告されており<sup>7)</sup>、使用に際しての投与量決定には注意が必要といえる。

**2) 適 応**

(1) 帝王切開術、無痛分娩、妊娠中の手術等での急性循環不全 (心原性ショック、出血性ショック)

(2) 次のような急性循環不全状態

①無尿、乏尿や利尿剤で利尿が得られない状態

②脈拍数の増加した状態

③他の強心・昇圧薬により副作用が認められたり、好ましい反応が得られない状態

(3) 麻酔時の昇圧、乏尿等の急性循環不全の前状態

**3) 使用法**

用法および用量は、通常ドパミン塩酸塩として 1 分間あたり  $1 \sim 5 \mu\text{g/kg}$  を点滴静注し、患者の病態に応じ  $20 \mu\text{g/kg}$  まで増量することができる。投与量は患者の血圧、脈拍数および尿量により適宜増減する。適用上の注意点は以下の通りである。

(1) 投与時 ◆血管外へ漏れた場合、注射部位を中心に硬結、または壊死を起こすことがあるので、できるだけ太い静脈を確保するなど、慎重に投与すること。

(2) 調製時

①pH 8.0 以上になると着色することがあるので、重曹のようなアルカリ性薬剤と混合しないこと。

②希釈溶液として日局生理食塩液、日局ブドウ糖注射液、総合アミノ酸注射液、ブドウ糖・乳酸ナトリウム・無機塩類剤等がある。

(3) 産科領域における使用法 ◆  $1 \sim 5 \mu\text{g/kg/min}$  を点滴静注する。投与量は患者の血圧、脈拍数および尿量により適宜増減する。患者の病態に応じ  $20 \mu\text{g/kg/min}$  程度にまで増量することもある。妊娠中に用いる場合は子宮胎盤循環に注意し、適切なモニタリング (胎児心拍モニター、ドップラーによる臍帯動脈血流測定等) を行う。また投与の際は、単独ルートによる投与が望ましい。

## 4) 注意点

## (1) 基本的注意

- ①それぞれのショック状態において必要に応じ最初に輸液、輸血、呼吸管理、ステロイド投与等の処置を考慮する。
- ②血圧、脈拍数および尿量等、患者の状態を観察しながら投与する。
- ③大量投与したとき、脈拍数の増加がみられた場合や尿量の増加がみられない場合には本剤を減量するか中止する。
- ④新生児・乳幼児・老人等の重篤な心疾患患者に使用する場合には水分摂取量が過剰にならないように十分注意して投与する。  
また、必要に応じ高濃度製剤を適切な濃度に希釈して使用することも考慮する。

## (2) 禁忌◆褐色細胞腫(カテコラミンを過剰に産生する腫瘍であるため、症状が悪化することがある)

## (3) 慎重投与

- ①末梢血管障害のある患者(糖尿病、アルコール中毒、凍傷、動脈硬化症、レイノー症候群、パーリジャー病等)◆末梢血管収縮作用により症状が悪化することがある。
- ②未治療の頻脈性不整脈または心室細動の患者◆陽性変時作用により症状が悪化することがある。

## (4) 相互作用・併用注意

- ①フェノチアジン誘導体(プロクロルペラジン等)、ブチロフェノン誘導体(ドロペリドール等)◆本薬の腎動脈血流増加等の作用が減弱することがある。機序・危険因子として、フェノチアジン誘導体やブチロフェノン誘導体はドパミン受容体遮断作用を有する。
- ②モノアミン酸化酵素阻害剤◆本薬の作用が増強かつ延長することがある。機序・危険因子としては本薬の代謝が阻害される。
- ③ハロゲン化炭化水素系麻酔薬(ハロタン等)◆頻脈、心室細動等の不整脈を起こすことがある。機序・危険因子としては、ハロゲン化炭化水素系麻酔薬により、本薬の感受性が高まる。

## (5) 副作用◆以下のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

## ①重篤な副作用

- a)麻痺性イレウス(頻度不明)があらわれることがある。
- b)末梢血管の収縮により四肢冷感等の末梢の虚血が起り、壊疽を生じることがある(頻度不明)。四肢の色や温度を十分に観察し、変化があらわれた場合には投与を中止し、必要があれば $\alpha$ 遮断薬を静注する。

## ②その他の副作用

- a)循環器◆頻脈、不整脈(心室性期外収縮、心房細動、心室性頻拍等)、動悸。不整脈が発現した場合には、抗不整脈剤を投与するか本薬の投与を中止すること。
- b)消化器◆嘔気、嘔吐、腹部膨満、腹痛。
- c)その他◆静脈炎、注射部位の変性壊死、起毛。

## (6) 妊婦、産婦、授乳婦◆妊婦または妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない)。

(7) 過量投与◆誤って過量投与した場合には、患者の状態が安定するまで投与速度を落とすか一時的に投与を中止する。必要な場合には $\alpha$ 遮断薬の投与等の適切な処置を行う。

## 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) Stoelthing RK : Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999, pp 259-277 (Ⅲ)
- 2) Parer JT, Rosen MA, Levinsoi G : Shnider and Levinson's Anesthesia for Obstetrics, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, pp 19-40 (Ⅲ)
- 3) Weiss JA : Obstetric Anesthesia, Philadelphia, J. B. Lippincott Company, 1993, pp 201-212 (Ⅲ)
- 4) Clark RB, Brunner JA 3rd : Dopamine for the treatment of spinal hypotension during cesarean section. Anesthesiology 1980 ; 53 : 514-517 (Ⅰ)
- 5) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM. et al : Surviving Sepsis campaign : International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2008 ; 36 : 296-327, 2008 (ガイドライン)
- 6) イノバン®注 添付文書：協和発酵キリン株式会社 (添付文書)
- 7) MacGregor DA, Smith TE, Prielipp RC, et al : Pharmacokinetics of dopamine in healthy male subjects. Anesthesiology 92 : 338-346, 2000 (Ⅱ-c)

## ドロペリドール droperidol

●Ⅲ 静脈関連薬の「ドロペリドール」の頁へ ●X 小児麻酔薬の「ドロペリドール」の頁へ  
●Ⅶ その他 の「ドロペリドール」の頁へ

### 1) 薬理作用<sup>1,2)</sup>

#### (1) 作用機序

- ①ドロペリドールは、ブチロフェノン系の向精神薬（神経遮断薬）であり、作用機序は正確には不明である。
- ②中枢神経系の GABA 受容体を占拠し、ドパミン、ノルアドレナリン、セロトニンの作用を修飾し、正常の中枢神経系の情報伝達を抑制すると考えられている。
- ③ドロペリドールが化学受容体トリガー帯（CTZ）内部の GABA 受容体に結合することにより、制吐作用を引き出すと考えられている。
- ④ドロペリドールは尾状核や側坐核のドパミン受容体に結合する可能性がある。

#### (2) 薬効

- ①中枢神経系ではおもに大脳の皮質下に作用し、強力な鎮静効果をあらわす。また、交感神経節後線維の  $\alpha$  受容体を遮断する。しかし臨床使用量では、完全な遮断は起こらない。
- ②ドロペリドールによる  $\alpha$  受容体の阻害は、交感神経作動性アミンに対する心血管系の反応を減弱させる。また、ドロペリドールは末梢血管を直接的に拡張させる。この作用と  $\alpha$  受容体遮断とによって、低血圧と末梢血管抵抗の減弱が起こる。肺血管抵抗も減弱させる。特に肺高血圧患者で顕著である。アドレナリン誘発性の不整脈を防止する。しかし、他の不整脈に対するドロペリドールの防止効果は不明である。
- 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<sup>3,4)</sup>。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<sup>5)</sup>。
- ④フェノチアジンと同様に、ドロペリドールは錐体外路症状を起こすことがある。

#### (3) 薬物動態

- ①吸 収◆筋注または静注後、ドロペリドールの作用は 3～10 分以内にあらわれるが、作用がピークに達するのは 30 分以降である。単回の筋注または静注では、鎮静作用は 2～4 時間持続し、意識レベルの軽度の変化は 12 時間後まで持続することがある。
- ②分 布◆平衡時分布容積  $V_{dss}$  は、成人 1.5 L/kg、小児 0.58 L/kg。人体中のドロペリドールの分布は完全には明らかになっていない。血液脳関門を通過し、脳脊髄液にも分布する。胎盤も通過するとされるが、データは不十分である。乳汁中へのドロペリドールの分布も不明である。
- ③排 泄◆ドロペリドールの代謝経路は完全に解明されていないが、肝臓で代謝される。ドロペリドールとその代謝物は尿と糞中に排泄される。投与量の約 10% は未変化のまま尿中に排泄される。
  - a) 分布半減期◆ドロペリドールは二相性の分布を示す。早い初期分布相の半減期は  $1.4 \pm 0.5$  分、遅い初期分布相の半減期は  $14.3 \pm 6.5$  分である。
  - b) 排泄半減期◆成人で  $134 \pm 13$  分であり、加齢によって延長する可能性がある。小児では  $101.5 \pm 26.4$  分である。

### 2) 適 応

- (1) 産科処置または産科手術の麻酔時の嘔気・嘔吐の予防と治療
- (2) 産科処置または産科手術のオピオイド使用の際に生じる掻痒の予防および治療<sup>6)</sup>
- (3) 硬膜外微量オピオイド注入の際の嘔気・嘔吐の予防◆ドロペリドールは用量依存性に QT 延長を引き起こし、トルサード・ド・ポアンツ(torsades de pointes: TdP) のような重篤な不整脈を引き起こす可能性がある。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<sup>7-10)</sup>。
- (4) フェンタニルクエン酸塩（フェンタニル）との併用によるニューロレプト麻酔
- (5) 麻酔前投薬
- (6) 全身麻酔の導入や維持の補助
- (7) 局所麻酔時の補助

### 3) 用法

麻酔導入時、または嘔気・嘔吐の出現時に、2.5 mg を超えない範囲で筋注または静注する。通常は 0.625 mg または 1.25 mg で有効である<sup>11,12)</sup>。また、ドロペリドールの硬膜外投与（1 日量として 2.5 mg 以内）が術後の嘔気・嘔吐に有効だったという報告もある<sup>13-15)</sup> が、産科処置および産科手術における有効性は十分には確立されておらず、硬膜外腔への使用は保険適応外であるため、各医師の裁量の下、慎重投与が望ましい。

## 4) 注意点

## (1) 基本的注意点

- ①硬膜外麻酔や脊髄くも膜下麻酔時に用いる場合は、全身麻酔時に用いる場合に比べて、血圧低下の可能性が高い。
- ②バルビツール酸系薬物、向精神薬、麻薬性鎮痛薬、MAO 阻害薬の投与を受けている患者、または併用する可能性のある患者では中枢神経抑制作用が増強し、覚醒遅延が起こりうる。
- ③ $\beta$ 遮断剤を使用している患者では血圧低下、頻脈などが増強する可能性がある。パーキンソン病等の錐体外路系疾患や全身状態の悪い患者では、投与により手指振戦、筋硬直、頸や顔面の攣縮、眼球回転発作、焦燥感などの錐体外路症状があらわれる可能性がある。その場合は投与を中止する。
- ④褐色細胞腫の患者では血圧上昇、頻脈の可能性はある。
- ⑤心疾患の既往のない患者においても、期外収縮、QT 延長、心室頻拍(torsades de points)、心停止の報告があるので注意する。とくに QT 延長は用量依存性があるので<sup>16)</sup>必要最少量を用いるよう心掛け、可能であれば投与後 3 時間は心電図をモニターする。外来患者、重篤な心疾患の合併している患者では投与を控えるのが望ましい。
- ⑥産科処置および産科手術において使用する際には胎盤通過性、乳汁中への移行を考慮しないといけませんが、十分なデータがないため、制吐薬として用いる場合にはメクロプラミド (10 mg 程度) やプロポフォール (10~20mg または 1 mg/kg/hr) などの他の制吐薬も視野に入れた慎重な選択が必要となる<sup>17)</sup>。

## (2) 禁忌

- ①ドロペリドールの成分に過敏症の既往歴のある患者
- ②痙攣発作の既往歴のある患者◆痙攣を誘発することがある。
- ③外来患者◆麻酔前後の管理が行き届かない。
- ④重篤な心疾患を有する患者◆重篤な副作用を生じる可能性がある。
- ⑤QT 延長症候群のある患者(QTc の正常値は男性で 430 msec 未満、女性で 450 msec 未満)。
- ⑥2 歳以下の乳児・小児◆安全性が確立していない。

- (3) 副作用◆ドロペリドールの重篤な副作用としては、血圧降下 (2.25%)、不整脈 (頻度不明)、期外収縮 (頻度不明)、QT 延長 (頻度不明)、心室性頻拍 (頻度不明)、心停止 (頻度不明)、ショック (0.1%未満)、間代性痙攣 (0.1%未満)、悪性症候群 (頻度不明) が報告されている。

## 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) AHFS Drug Information 2002 : American Society of Health-System Pharmacies 2002 ; 28 : 2419-2421 (添付文書集)
- 2) Drug Information for the Health Care Professional : 22nd Edition, Micromedex 2002 : 1297-1300 (添付文書集)
- 3) Santos A, Datta S : Prophylactic use of droperidol for control of nausea and vomiting during spinal anesthesia for cesarean section. Anesth Analg 1984 ; 63 : 85-87 (Ⅰ)
- 4) Sanansilp V, Areewatana S, Tonsukchai N : Droperidol and the side effects of epidural morphine after cesarean section. Anesth Analg 1998 ; 86 : 532-537 (Ⅰ)
- 5) Apfel CC, Cakmakaya OS, Frings G, et al : Droperidol has comparable clinical efficacy against both nausea and vomiting. Br J Anaesth 2009 ; 103 : 359-363 (?)
- 6) Horta ML, Morejon LC, da Cruz AW, et al : Study of the prophylactic effect of droperidol, alizapride, propofol and promethazine on spinal morphine-induced pruritus. Br J Anaesth 2006 ; 96 : 796-800 (Ⅰ)
- 7) Remich SA, Kilborn MJ, Woosley RL : The role of internet-based registries in tandem with genetic screening for the study of drug-induced arrhythmias. Curr Ther Res Clin Exp 2001 ; 62 : 787-795 (Ⅱ-c)
- 8) Stuth EA, Stucke AG, Cava JR, et al : Droperidol for perioperative sedation causes a transient prolongation of the QTc time in children under volatile anesthesia. Paediatr Anaesth 2004 ; 14 : 831-837 (Ⅱ-b)
- 9) Gan TJ, White PF, Scuderi PE, et al : FDA "Black Box" warning regarding use of droperidol for postoperative nausea and vomiting : Is it justified? Anesthesiology 2002 ; 97 : 287-289 (Ⅲ)
- 10) White PF : Droperidol : A cost-effective antiemetic for over thirty years. Anesth Analg 2002 ; 95 : 789-790 (Ⅲ)
- 11) White PF, Watcha MF : Postoperative nausea and vomiting : prophylaxis versus treatment Anesth Analg 1999 ; 89 : 1337-1339 (Ⅰ)
- 12) Watcha MF : The cost-effective management of postoperative nausea and vomiting. Anesthesiology 2000 ; 92 : 931-933 (Ⅲ)
- 13) Naji P, Farschtschain M, Wilder-Smith OH, et al : Epidural droperidol and morphine for postoperative pain. Anesth Analg 1990 ; 70 : 583-588 (Ⅰ)
- 14) Nakata K, Mammoto T, Kita T, et al : Continuous epidural, not intravenous, droperidol inhibits pruritus, nausea, and vomiting during epidural morphine analgesia. J Clin Anesth 2002 ; 14 : 121-125 (Ⅰ)
- 15) Lee IH, Lee IO : The Antipruritic and antiemetic effects of epidural droperidol : a study of three methods of administration. Anesth Analg 2007 ; 105 : 251-255 (Ⅰ)
- 16) Lischke V, Behne M, Doelken P, et al : Droperidol causes a dose-dependent prolongation of the QT interval. Anesth Analg 1994 ; 79 : 983-986 (Ⅰ)

|                                                                                                                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 17) Numazaki M, Fujii Y. : Reduction of emetic symptoms during cesarean delivery with antiemetics : propofol at subhypnotic dose versus traditional antiemetics. J Clin Anesth 2003 ; 15 : 423-427 ( 1 ) | 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 |

**ニカルジピン塩酸塩** nicardipine hydrochloride (別名: 塩酸ニカルジピン)

●Ⅷ 循環作動薬 の「ニカルジピン塩酸塩」の頁へ

**1) 薬理作用**

(1) 作用機序 ◆おもに膜電位依存性  $\text{Ca}^{2+}$  流入機構を抑制することで血管平滑筋細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度を低下させ、血管を拡張させる。心筋細胞や心臓伝導系細胞には、臨床濃度では有意な作用を示さない。高濃度では、 $\text{Ca}^{2+}$  流入機構を抑制し、陰性変力作用や房室伝導抑制作用を示す<sup>1,2)</sup>。

**(2) 薬効**

① 血圧降下作用 ◆覚醒時および麻酔時において、高血圧状態の有無を問わず、全身抵抗血管の平滑筋を弛緩させ、血圧を低下させる<sup>2)</sup>。麻酔下において、用量作用曲線の傾きは緩やかであり、過度の血圧低下を起こしにくく、調節性が優れている<sup>2)</sup>。

② 脳血流増加作用 ◆血圧下降にもかかわらず、脳血管拡張作用により脳血流を増加させる<sup>1,2)</sup>。

③ 冠血流増加作用 ◆陰性変力作用を示さない濃度で、冠動脈平滑筋を弛緩させ、冠血流を増加させる。冠盗血現象は起こさない。慢性虚血部位の血流と好気性代謝を改善し、壁運動は改善する<sup>3)</sup>。

④ 心拍数増加作用 ◆血圧低下に起因する反射性頻脈が起こる<sup>2,4)</sup>。

⑤ 心拍出量増加作用 (抗心不全作用) ◆冠動脈疾患や軽度の鬱血性心不全では、後負荷軽減と冠血流増加により、左心機能を改善し、左室拡張末期圧を上昇させることなく、駆出率と心拍出量を増加させる。しかし、高度の左心不全では、陰性変力作用の発現により、心不全が悪化する危険性がある<sup>5)</sup>。

⑥ 心筋保護作用 ◆冠血流増加に依存しない直接的な心筋保護作用がある<sup>6-8)</sup>。

⑦ ナトリウム利尿作用 ◆覚醒時および麻酔時において、高血圧状態の有無を問わず、尿中ナトリウム排泄を増加させる<sup>9)</sup>。

⑧ 血小板凝集抑制作用<sup>10)</sup>

**(3) 薬物動態**

① 血漿蛋白結合率 ◆90%以上

② 代謝・排泄 ◆肝臓でほぼ完全に代謝される

③ 消失相半減期 ◆全身麻酔下において 10, 20 または 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を単回投与するとそれぞれ 28, 22, 45 分であり、無麻酔下において約 1.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  で 2 時間持続静注すると 109 分である。

④ 心不全の影響 ◆持続静注時 (1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , 2 時間) の血漿中濃度の推移は健常成人の推移とほぼ一致する。健常成人に比べ、消失相半減期は 1.3 倍に延長し、分布容量は 1.2 倍に増加する。

**2) 適 応****(1) 周術期の異常高血圧, 高血圧緊急症**

① 周術期異常高血圧 ◆麻酔中の異常高血圧 (例えば、褐色細胞腫患者における高血圧)<sup>1,2)</sup> や術後高血圧<sup>4,11,12)</sup> に対する有用性が示されている。

② 小児の周術期異常高血圧, 高血圧緊急症 ◆経口投与あるいは静注の有用性が報告されている<sup>13-17)</sup>。

③ 妊娠高血圧症候群に伴う高血圧 ◆静注あるいは経口投与の有効性と胎児への安全性が報告されている<sup>18-20)</sup>。しかし、胎児機能不全や高度の低血圧が出現した際の安全性は検討されておらず、妊婦に対する安全性は確立していない。したがって、収縮期血圧が 180 mmHg あるいは拡張期血圧が 110 mmHg を持続的に超える妊娠高血圧症候群患者の帝王切開術では、降圧の有用性がその危険性を上回ると判断される場合のみ、投与を慎重に考慮する。子宮胎盤血流を考慮し、原則として拡張期血圧を 90 mmHg 以下にしない<sup>21)</sup>。

④ 肝移植術後患者や肝硬変患者の高血圧 ◆静注あるいは経口投与の有用性が報告されている<sup>22-25)</sup>。しかし、大規模な無作為化臨床試験は行われておらず、その有用性と安全性が確立しているとはいえない。したがって、降圧の有用性がその危険性を上回ると判断される場合のみ、投与を慎重に考慮する。

(2) 低血圧法 ◆整形外科や形成外科の手術を受けた健康な青年患者や小児患者で、本薬を用いた低血圧法 (平均血圧 ≒ 55~65 mmHg) の有用性と安全性が報告されている<sup>1,26-28)</sup>。

(3) 急性心不全 (慢性心不全の急性増悪も含む) ◆急性心不全に対する有用性は 72.3% であった<sup>2)</sup>。

**3) 用法**

単回静注する場合は原液をそのまま用い、点滴静注する場合は、生理食塩液または 5%ブドウ糖注射液で希釈し、0.01~0.02% (1 mL あたり 0.1~0.2 mg) の溶液にして投与する。

**(1) 周術期異常高血圧, 高血圧緊急症**

① 単回静注 ◆10~30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を静注する。

## ②点滴静注

a)成人では2~10 $\mu$ g/kg/minの速度で開始し、目標値まで血圧を下げ、以後、血圧を監視しながら速度を調節する。緩徐な血圧下降をはかるときは、0.5~2 $\mu$ g/kg/minで開始する。維持速度は0.5~3 $\mu$ g/kg/minである。

b)小児の術後高血圧に対しては、開始速度は1~5 $\mu$ g/kg/minが、維持速度は1~5 $\mu$ g/kg/minが勧められる<sup>16,17,29)</sup>。

c)妊娠高血圧症候群患者では、1 $\mu$ g/kg/minの速度で開始し、以後、血圧の変動を監視しながら、速度を調節する<sup>18,19)</sup>。

(2) 低血圧法<sup>1,26~28)</sup>◆周術期異常高血圧に対する投与法に準じる。

(3) 急性心不全(慢性心不全の急性増悪を含む)◆成人には1 $\mu$ g/kg/minの速度で点滴静注する。病態に応じて、0.5~2 $\mu$ g/kg/minの範囲で点滴速度を調節する<sup>2)</sup>。

4) 注意点<sup>1~3)</sup>

## (1) 基本的注意点

①心電図と血圧を厳重に監視する。

②低血圧をきたした場合には中止し、必要な処置を行う。

③注入部位に痛みや発赤等がみられた場合には、注入部位を変更する。

④急性心不全患者や開心術後患者では、循環動態の変化のみならず、酸素環境、酸-塩基平衡、電解質濃度の変化なども厳重に監視し、全身管理を行う必要がある。また、他の心不全治療法の導入も検討する。

⑤投与終了後に血圧が再上昇することがあるので、投与を終了する際には漸減し、終了後も血圧を管理する。

⑥以下の患者では慎重に投与する。

a)肝・腎機能障害のある患者

b)大動脈弁狭窄症の患者

c)重篤な不整脈や低血圧が出現している急性心不全患者

d)ニトログリセリンの投与を受けている患者

⑦次の薬物との併用に注意する。

a)相加的に降圧作用や陰性変力作用が増強することがある薬剤◆他の降圧薬、麻酔薬、 $\beta$ 遮断薬等

b)併用により本薬あるいは併用薬物の血中濃度が変化し、本薬あるいは併用薬物の作用が変化し、毒性が増強することがある薬物◆シメチジン、免疫抑制薬、ジゴキシン、フェニトイン等

c)筋弛緩薬◆筋弛緩薬の作用が増強することがある。

d)ダントロレンナトリウム◆高カリウム血症が起こることがある。

(2) 警 告◆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<sup>30,31)</sup>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。

## (3) 禁 忌

①本薬の成分に対し過敏症のある患者

②急性心不全において、高度な大動脈弁狭窄・僧帽弁狭窄、閉塞性肥大型心筋症、低血圧(収縮期血圧90mmHg未満)、心原性ショックのある患者

③急性心不全において、発症直後で病態が安定していない重篤な急性心筋梗塞患者

(4) 副作用◆麻痺性イレウス、低酸素血症、肺水腫、呼吸困難、狭心痛、血小板減少、肝機能障害、黄疸

(5) 高齢者◆低用量(例えば0.2~0.5 $\mu$ g/kg/minで点滴静注)から投与を開始し、その効果を評価しながら投与すること。

## (6) 妊 婦

①動物実験では、妊娠末期に高用量で投与すると胎仔死亡の増加、分娩障害、出生仔の体重減少およびその後の体重増加の抑制が報告されている。

②妊婦または妊娠している可能性のある婦人には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こと。

③乳汁中へ移行するので、授乳中の婦人への投与は避けることが望ましい。

## 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) Tobias JD: Nicardipine: applications in anesthesia practice. J Clin Anesth 1995; 7: 525-33 (III)

2) 塩酸ニカルジピン: 日本医薬品集, 日本医薬情報センター編, 2002(第25版), pp. 1449-1453(添付文書解説)

3) Cardene® I. V. (nicardipine hydrochloride): Physician's Desk Reference. Thomson Healthcare. 2002 (56<sup>th</sup> edition), pp3485-3487(米国医薬品情報集)

4) IV Nicardipine Study Group: Efficacy and safety of intravenous nicardipine in the control of postoperative hypertension. Chest 1991; 99: 393-398 (I)

5) Elkayam U: Calcium channel blockers in heart failure. Cardiology 1998; 89: 38-46 (III)

- 6) Hanet C, Pouleur H, Harlow BJ, et al : Effects of long-term combined dosing with nicardipine and propranolol on coronary hemodynamics, myocardial metabolism, and exercise tolerance in patients with angina pectoris : comparison with monotherapy. *Am Heart J* 1988 ; 116 : 431-439 ( I ) 1
- 7) Koolen JJ, van Wezel HB, Visser CA, et al : Nicardipine for preservation of myocardial metabolism and function in patients undergoing coronary artery surgery. *Anesthesiology* 1989 ; 71 : 508-518 ( I ) 2
- 8) Mori F, Miyamoto M, Tsuboi H, et al : Clinical trial of nicardipine cardioplegia in pediatric cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1990 ; 49 : 413-417 ( I ) 3
- 9) Hannedouche T, Delgado A, Gnionsahe A, et al : Influence of nicardipine on renal hemodynamics and segmental tubular reabsorption of sodium in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989 ; 14 : 856-861 ( II-c ) 4
- 10) Yamada Y, Furui H, Furumichi T, et al : Inhibitory effects of endothelial cells and calcium channel blockers on platelet aggregation. *Jpn Heart J* 1990 ; 31 : 201-215 ( I ) 5
- 11) Halpern NA, Alicea M, Krakoff LR, et al : Postoperative hypertension : a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind trial, with intravenous nicardipine hydrochloride. *Angiology* 1990 ; 41 : 992-1004 ( I ) 6
- 12) Dorman T, Thompson DA, Breslow MJ, et al : Nicardipine versus nitroprusside for breakthrough hypertension following carotid endarterectomy. *J Clin Anesth* 2001 ; 13 : 16-19 ( I ) 7
- 13) Buttet C, Cochat P, Floret D, et al : Treatment of hypertensive attacks in children with nicardipine. *Pediatric* 1988 ; 43 : 447-450 ( II-c ) 8
- 14) Temple ME, Nahata MC : Treatment of pediatric hypertension. *Pharmacotherapy* 2000 ; 20 : 140-150 ( III ) 9
- 15) Flynn JT, Pasko DA : Calcium channel blockers : pharmacology and place in therapy of pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol* 2000 ; 15 : 302-316 ( III ) 10
- 16) Treluyer JM, Hubert P, Jouvet P, et al : Intravenous nicardipine in hypertensive children. *Eur J Pediatr* 1993 ; 152 : 712-714 ( II-c ) 11
- 17) Tobias JD, Lowe S, Deshpande JK : Nicardipine : perioperative applications in children. *Paediatr Anaesth* 1995 ; 5 : 171-176 ( 症例報告 ) 12
- 18) Carbonne B, Jannet D, Touboul C, et al : Nicardipine treatment of hypertension during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993 ; 81 : 908-914 ( II-c ) 13
- 19) Jannet D, Carbonne B, Sebban E, et al : Nicardipine versus metoprolol in the treatment of hypertension during pregnancy : a randomized comparative trial. *Obstet Gynecol* 1994 ; 84 : 354-359 ( I ) 14
- 20) Aya AG, Mangin R, Hoffet M, et al : Intravenous nicardipine for severe hypertension in pre-eclampsia : effects of an acute treatment on mother and foetus. *Intensive Care Med* 1999 ; 25 : 1277-1281 ( II-c ) 15
- 21) Varon J, Marik PE : The diagnosis and management of hypertensive crises. *Chest* 2000 ; 118 : 214-227 ( III ) 16
- 22) Iwao T, Toyonaga A, Ikegami M, et al : Nicardipine infusion improved hepatic function but failed to reduce hepatic venous pressure gradient in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1992 ; 87 : 326-331 ( I ) 17
- 23) Drici MD, Raucoles M, Jacomet Y, et al : Clinical pharmacology of nicardipine in liver transplant patients. *Fund Clin Pharmacol* 1993 ; 7 : 531-536 ( II-c ) 18
- 24) Garcia-Pagan JC, Feu F, Luca A, et al : Nicardipine increases hepatic blood flow and the hepatic clearance of indocyanine green in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1994 ; 20 : 792-796 ( II-c ) 19
- 25) Raucoles-Aime M, Drici M, Goubaux B, et al : Intravenous nicardipine does not alter hepatic blood flow after orthotopic liver transplant. *Intensive Care Med* 1996 ; 22 : 420-425 ( II-c ) 20
- 26) Tobias JD, Herseys, Mencia GA, et al : Nicardipine for controlled hypotension during spinal surgery. *J Pediatr Orthop* 1996 ; 16 : 370-373 ( II-c ) 21
- 27) Hersey SL, O'Dell NE, Lowe S, et al : Nicardipine versus nitroprusside for controlled hypotension during spinal surgery in adolescents. *Anesth Analg* 1997 ; 84 : 1239-1244 ( I ) 22
- 28) Tobias JD : Nicardipine for controlled hypotension during orthognathic surgery. *Plast Reconstr Surg* 1997 ; 99 : 1539-1543 ( II-c ) 23
- 29) Tobias JD : Nicardipine to control mean arterial pressure in a pediatric intensive care unit population. *Am J Anesthesiol* 1996 ; 23 : 109-112 ( II-c ) 24

## 1) 薬理作用

- (1) 作用機序◆血管内皮細胞で還元を受け一酸化窒素(NO)を生成する。一酸化窒素は血管平滑筋に移動し、cGMPを生成させ、用量依存的に血管平滑筋を弛緩させる<sup>1)</sup>。
- (2) 薬効◆持続投与では、少量投与(40 µg/min 以下)では静脈を拡張させ、大量投与(200 µg/min 以上)では動脈の拡張が優位になる<sup>2)</sup>。静脈の拡張により静脈還流が減少し、左室拡張終期圧と肺毛細管楔入圧が低下する。小動脈の弛緩により体血管抵抗、収縮期圧、平均動脈圧が低下する。さらに、冠動脈を拡張させる。前負荷、後負荷を軽減し心筋の酸素消費量は減少し、冠動脈の拡張により心筋への酸素供給を改善させる。
- (3) 産科領域における薬効◆子宮筋弛緩効果は、静注後約 40 秒で発現し、持続時間は 1~2 分である。持続時間が短いため調節性に富む。容量血管を拡張させ、静脈還流を低下させるため、血圧低下の可能性があるが、子宮筋弛緩が期待できる 0.1mg 程度の投与では問題となるような母体低血圧をきたすことは少ない<sup>3)</sup>。
- (4) 薬物動態
- ①注射薬◆ 4 µg/kg 静注時、半減期は $\alpha$ 相約 0.4 分、 $\beta$ 相約 5 分。持続投与(100 分)後の半減期 4.6 分。
  - ②舌下錠◆ 0.3mg 投与(健康成人男子)後 4 分で血漿中濃度は最高値約 1.3 ng/mL、以後 2 相性で消失。
  - ③舌下スプレー◆ 1 噴霧(0.3mg)後 3 分で、血漿中濃度は 3.08 ng/mL、15 分で 0.3 ng/mL に低下。
  - ④冠動注用◆半減期は $\alpha$ 相約 2.3 分、 $\beta$ 相約 11.9 分(イヌ)。
  - ⑤軟膏◆ 3cm (18mg)投与 15 分後に血中移行、血漿中濃度は 1 時間後で最高値 0.70 ng/mL、6~8 時間プラトーに推移。
  - ⑥貼付剤◆ 1 枚(25 mg)貼付 1 時間後から除去(24 時間)まで、平均 0.3 ng/mL の定常血漿中濃度を保ち、除去後は速やかに消失。

## 2) 適 応

一般に、低用量は左室充満圧の低下を、中等量は心拍出量の増加を、高用量は降圧の目的で用いる。

(1) 子宮筋弛緩<sup>4)</sup>◆注射薬(保険適応外である)

- ①帝王切開術中の児娩出困難(とくに早産帝王切開等)
  - a) 区域麻酔による帝王切開術では、麻酔そのものに子宮筋弛緩作用は期待できないため、早産や骨盤位等、胎児娩出の際に困難を生じる症例では、迅速で調節性に富む子宮筋弛緩を得られれば、円滑な娩出が可能となる<sup>3,5)</sup>。
  - b) 子宮筋弛緩作用を有するとされるハロゲン化吸入麻酔薬を用いた、全身麻酔による帝王切開でも、求める子宮筋弛緩が十分に得られない場合があり、区域麻酔による帝王切開と同様に緊急子宮弛緩が必要となる局面が生じることがある<sup>6)</sup>。
- ②子宮内反に対する整復術◆分娩直後の緊急症に、子宮内反がある。発症直後から強力な子宮筋収縮をきたすため、整復に際して子宮筋弛緩を要する。古典的な緊急子宮弛緩としては、ハロタンをはじめとするハロゲン化吸入麻酔薬が記載されているが、意識の喪失を伴わず、迅速で調節性に富むニトログリセリンは、分娩直後に緊急症として発症する本病態において有用である<sup>7,8)</sup>。
- ③胎盤用手剥離術◆分娩後、胎盤遺残が生じた際には、分娩後の子宮収縮(後陣痛)により胎盤嵌頓を生じて、子宮腔内に到達し難く、用手剥離が困難となることがあり、その際には、胎盤娩出のため緊急子宮弛緩が必要となる<sup>9)</sup>。
- ④過強陣痛◆過強陣痛に伴う胎児遷延徐脈や高度徐脈発症時に、胎児蘇生を目的に、子宮胎盤臍帯血流を維持するため、緊急子宮弛緩として使用する<sup>10)</sup>。

## (2) 狭心症◆舌下錠、軟膏、貼付剤

## (3) 狭心症発作の寛解◆舌下スプレー

## (4) 心筋梗塞◆舌下錠

(5) 手術時の低血圧維持<sup>11)</sup>◆注射薬

顕微鏡下の中耳手術、脳動脈瘤のクリッピング術、形成外科の手術などで、出血量を減少させることで手術操作を容易にする目的、稀少血液型のために出血量を減少させる必要がある手術、平均血圧を低下させることで血管破裂の危険性を低下させる必要性がある大動脈瘤手術、頭蓋内動脈瘤手術などである。

(6) 手術時の異常高血圧の救急処置<sup>11)</sup>◆注射薬

## (7) 急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む)◆注射薬、軟膏、ミリステープ

前負荷減少作用により心不全治療薬に使用される。急性肺水腫には第 1 選択薬である。

(8) 不安定狭心症<sup>12)</sup>◆注射薬

## (9) 冠動脈造影時の冠攣縮寛解

## (10) 心臓喘息◆舌下錠

## (11) アカラジアの一時的な緩解◆舌下錠

## 3) 使用法

剤形によって効果の発現、持続が異なるので目的に合わせて剤形を選択する。

## (1) 注射薬◆速効性で調節が容易である。

## ①帝王切開術中の児娩出困難(とくに早産帝王切開等)

a) 子宮切開とともに、破水・子宮収縮をきたした際や、早産症例で十分な切開創が得られ難い際に、児娩出に先立ち、末梢静脈点滴ラインから、区域麻酔による帝王切開では、初回投与量として 0.1 mg を投与する。投与後約 40 秒で子宮筋弛緩が得られるが、弛緩作用が不十分であったり、さらに長時間の弛緩作用を得たい場合には、追加投与として、1 回当たり 0.05 mg を投与する。静注後約 40 秒で子宮筋弛緩が得られる<sup>3,13)</sup>。

b) ハロゲン化吸入麻酔薬を用いた全身麻酔による帝王切開では、初回投与量として 0.05 mg とする。投与後約 40 秒で子宮筋弛緩が得られるが、弛緩作用が不十分であったり、さらに長時間の弛緩作用を得たい場合には、追加投与として、1 回当たり同量(0.05 mg)を投与する。

## ②子宮内反に対する整復術時◆子宮内反の整復に際し、緊急麻酔としてニューロレプト麻酔変法や静脈麻酔等との鎮静・鎮痛処置と併用して、迅速な子宮筋弛緩を目的に、末梢静脈点滴ラインから、初回投与量として 0.1 mg、追加投与 1 回当たり 0.05 mg を投与する。初回投与後、約 40 秒で子宮筋弛緩が得られる。

③胎盤用手剥離術◆胎盤嵌頓に伴う胎盤用手剥離術施行時に、緊急子宮弛緩として、末梢静脈点滴ラインから、初回投与量として 0.1 mg、追加投与 1 回当たり 0.05 mg を投与する。初回投与後、約 40 秒で子宮筋弛緩が得られる<sup>5)</sup>。

## ④過強陣痛◆過強陣痛に伴う胎児遷延徐脈・高度徐脈発症時に、胎児心拍数陣痛図をモニタリングしながら、緊急子宮弛緩として、末梢静脈点滴ラインから初回投与量として 0.1 mg、追加投与 1 回当たり 0.05 mg を投与する。初回投与後、約 40 秒で子宮筋弛緩が得られる。

## ⑤手術時の低血圧維持◆1~5 μg/kg/min で開始し、目標値まで血圧を下げ、以後血圧を監視しながら点滴速度を調整する。

## ⑥手術時の異常高血圧の救急処置◆0.5~5 μg/kg/min で開始し、目標値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら点滴速度を調整する。

## ⑦急性心不全◆0.05~0.1 μg/kg/min で開始し、目標の血行動態まで血圧、左心室充満圧などを監視しながら 5~15 分ごとに 0.1~0.2 μg/kg/min ずつ増量し、最適点滴速度を維持する。

## ⑧不安定狭心症◆0.1~0.2 μg/kg/min で開始、発作の経過、血圧をみながら約 5 分ごとに 0.1~0.2 μg/kg/min ずつ増量し、1~2 μg/kg/min で維持する。効果がみられない場合、20~40 μg/kg の静注を 1 時間ごとに併用する(静注は 1~3 分かけて緩徐に)。

## (2) 舌下錠(0.3mg/錠)◆狭心症発作時に舌下に 0.3~0.6 mg (1~2 錠)投与する。1~2 分以内で効果は発現する。効果が不十分であれば、数分後に 0.3~0.6 mg を追加する。効果持続は 20~30 分である。発作が起こると予想される労作(食事、排便、歩行等)の前に投与し、発作予防にも用いられる。

## (3) 舌下スプレー(0.3mg/1 噴霧)◆1 回 0.3 mg (1 噴霧)舌下投与、効果不十分の場合は 1 噴霧追加。口腔粘膜が乾燥しやすい高齢者に有用である。本薬はエタノールを含有するため、アルコール過敏症への使用は避ける。

## (4) 冠動注用(0.5mg/10mL/アンブル)◆冠動脈造影時に、注射液を 0.2 mg をカテーテルを通し冠動注(適宜増減)。

## (5) 軟膏(2%)◆目盛り付き用紙に長さを測りながら押し出し(6 mg/cm)、均一に広げ、柔らかな皮膚(腕か胸部)に貼付する。

## ①急性心不全◆1 回 2.5~5 cm (15~30 mg) を 6 時間ごとに貼付する。原則として、収縮期圧が 100 mmHg 以下の場合は 1 回 2.5 cm (適宜増減)。

## ②狭心症◆1 回 1~3 cm (6~18 mg) を、1 日 3 回、初回 1 cm (6 mg)、最適量は 4 時間ごとに前回の分をふき取って 1 cm ずつ増量し、狭心症発作を抑制し、かつ頭痛を起こさない量とする。夜間に発作のある場合は、就寝前に 1 回追加する。

## (6) 貼付剤◆1 枚 5 mg、25 mg、27 mg があり、肝での初回通過効果を受けずに安定した血中濃度が得られる。

5 mg は 1 回 1 枚、1 日 2 回、12 時間ごと、25 mg または 27 mg は 1 回 1 枚、1 日 1 回、胸部、上腹部、背部、上腕部、大腿部に貼付(適宜増減)。

## 4) 注意点

## (1) 産科領域に関する基本的注意点

①子宮筋弛緩等の産科領域での使用に際しては、ニトログリセリンの市販注射薬(多くは 0.5 mg/mL)を、規定の希釈液である生理食塩液、乳酸リンゲル液、5%ブドウ糖注射液等で 10 倍希釈し、あらかじめ 0.05 mg/mL に調製しておくことが使用が容易である。

②容量血管(静脈)拡張作用により、静脈還流量の低下とそれに伴う血圧低下が懸念されるほか、血管拡張に基づく頭痛に注意が必要である。基本投与量である初回投与量 0.1 mg、追加投与 1 回当たり 0.05 mg を遵守することで、問題となる血圧低下の発症頻度を下げることが可能である。総投与量を 0.2 mg に抑えることで有意な血圧低下が生じなかったとの報告がある<sup>5)</sup>。

③ハロゲン化吸入麻酔薬との併用では、血圧低下が増強されることがあるので、本薬の用量を調節するなど注意する。

④血圧低下に対しては、昇圧薬(エフェドリン塩酸塩、フェニレフリン塩酸塩)投与を行うほか、胎児娩出前の妊婦では子宮左方移動等の処置を行う。

## (2) その他の基本的注意点

- ①投与中は血行動態を監視することを原則とする。急性心不全に用いる場合には Swan-Ganz カテーテル等を使用し、肺動脈拡張期圧、肺動脈楔入圧等の血行動態を監視しながら投与し、循環機能検査、動脈血ガス分析、尿量の測定を行うなど、全身状態を十分に評価しながら投与する。
- ②過量投与により血圧低下が過度の場合には投与を中止し、輸液、昇圧薬などで速やかに対処する。
- ③塩化ビニール製の輸液容器および輸液セットに吸着するので、吸着しないガラス製、ポリエチレン製、ポリプロピレン製の器具を使用する。塩化ビニールへの吸着率は、点滴速度に影響され、塩化ビニール管 100cm では点滴速度 60 mL/hr (1 mL/min) 以上であれば、投与量の 80%以上が静脈内に注入される。吸着率は濃度で変化しないが、輸液セットが長くなるほど吸着率は高くなるので注意する。塩化ビニール管 120cm では 150 mL/hr (2.5 mL/min) 以上であれば 80%以上が静脈内に注入される<sup>14)</sup>。高用量が必要な場合 (350  $\mu$ g/min 以上)は、しばしば吸着による薬物の喪失または硝酸薬耐性が原因である<sup>2)</sup>。
- ④高い頻度で硝酸薬耐性が出現するので、毎日 8～12 時間投与を中止することが必要である<sup>15)</sup>。

## (3) 禁忌◆注射薬、冠動注用については、⑤、⑥は慎重投与。

- ①硝酸・亜硝酸エステル系薬物およびその添加成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ②閉塞隅角緑内障◆脈絡膜の血管を拡張し、容積が増大し眼圧を上昇させる可能性がある。閉塞隅角緑内障は、緑内障でも重篤で失明の危険性が高い。
- ③高度の貧血◆血圧低下により貧血症状(眩暈、立ち眩み等)を悪化させる可能性がある。
- ④ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬物(シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル)投与中の患者◆本薬は cGMP の産生を促進し、ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬物は cGMP の分解を抑制するため、両薬の併用により降圧作用が増強し、重篤な血圧低下、ショックを生じる可能性がある。
- ⑤重篤な低血圧または心原性ショックの患者◆さらに血圧を低下させ、症状を悪化させる可能性がある。
- ⑥頭部外傷または脳出血のある患者◆脳血流量を増加させるため、頭蓋内圧上昇を悪化させる危険性がある<sup>16)</sup>。

## (4) 慎重投与、併用注意

- ①急性呼吸促進症候群◆肺内シャントを増加させ、低酸素血症を助長する<sup>17)</sup>。
- ②肝障害患者◆高い血中濃度が持続する可能性があり、副作用の発現の危険性があり。
- ③筋弛緩薬バンクロニウムの神経筋遮断効果を延長させる<sup>18)</sup>。
- ④ヘパリンの作用を減弱させる<sup>19)</sup>。
- ⑤アルコール、利尿薬、他の硝酸・亜硝酸エステル系薬物、降圧作用および血管拡張作用を有する薬との併用で血圧低下が増強することがある。

## (5) 副作用

- ①急激な血圧低下
- ②胎児徐脈
- ③頭痛
- ④メトヘモグロビン血症◆代謝産物の無機亜硝酸塩が蓄積しメトヘモグロビンを生じる可能性がある<sup>14)</sup>。
- ⑤反射性頻脈◆頻脈により心筋の酸素消費量が増加する。 $\beta$ 遮断薬が有用である。
- ⑥その他
  - a)循環器◆不整脈、低血圧、中心静脈圧上昇、復圧遷延、期外収縮
  - b)血管系◆静脈炎
  - c)呼吸器◆動脈血酸素分圧低下
  - d)腎◆乏尿、無尿、代謝性アシドーシス
  - e)精神神経◆痙攣、頭痛・頭重感、倦怠感、胸部不快感、あくび、覚醒遅延
  - f)消化器◆嘔気・嘔吐、口内乾燥感

## 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) Harrison DG, Bates JN : The nitrovasodilators : new ideas about old drugs. *Circulation* 1993 ; 87 : 1461-1467 (Ⅲ)
  - 2) Marino PL : The ICU book, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, Lippincott W&W, 1998, pp288-292 (Ⅲ)
  - 3) 石川 源, 照井克生, 牧野真太郎, 他 : 帝王切開術における母体へのニトログリセリン静脈内投与が娩出児に及ぼす影響. *日新生児会誌* 2003 ; 39 : 265 (Ⅱ-c)
  - 4) 村越 毅 : 超低出生体重児の帝王切開. *周産期医学* 2003 ; 33 : 1013-1016 (Ⅲ)
  - 5) 入駒慎吾 : 分娩様式と Late Preterm Atraumatic delivery を目的とした麻酔法の工夫. *周産期医学* 2008 ; 38 : 1011-1013 (Ⅲ)
  - 6) 筒井俊徳 : 低出生体重児に対する全身麻酔下帝王切開時のニトログリセリンによる子宮弛緩. *麻酔* 2005 ; 54 : 282-286 (Ⅱ-c)
  - 7) 黒崎 亮, 入駒慎吾, 三宅法子, 他 : 子宮内反症に対する緊急子宮弛緩 3 例の症例報告をふまえて. *日周産期・新生児会誌* 2007 ; 43 :

- 380 (II-c) 1
- 8) 照井克生, 宮尾秀樹, 川崎 潤, 他: ニトログリセリン静注による内反子宮の整復. 日外科系連会誌 2000 ; 25 : 568 (II-c) 2
- 9) Chedraui PA, Insuasti DF : Intravenous nitroglycerin in the management of retained placenta. Gynecol Obstet Invest 2003 ; 56 : 61-64 (II-c) 3
- 10) 村越 毅 : 症例から学ぶ周産期医学 分娩 多胎妊娠. 日産婦会誌 2005 ; 57 : N284-N290 (III) 4
- 11) 山村秀夫, 花岡一雄, 西立野研二, 他: NK-843 の麻酔時血圧管理における臨床的検討ー有効性, 安全性, 用法, 用量についてー. 医学と薬学 1981 ; 6 : 1410-1425 (II-b) 5
- 12) 加藤和三, 飯沼宏之, 茅野真男, 他: 不安定狭心症に対するニトログリセリン注射剤の効果ー多施設共同試験ー. 循環器科 1989 ; 25 : 305-315 (II-b) 6
- 13) Caponas G : Glyceryl trinitrate and acute uterine relaxation : a literature review. Anaesth Intensive Care 2001 ; 29 : 163-177 (III) 8
- 14) 住吉徹哉, 松本直行, 松村研二, 他: 静注用ニトログリセリンの輸液セットへの吸着とその対策. ICU と CCU 1987 ; 11 : 245-252 (III) 9
- 15) Mangione NJ, Glasser SP : Phenomenon of nitrate tolerance. Am Heart J 1994 ; 128 : 137-146 (III) 10
- 16) Curry SC, Arnold-Cappell P : Nitroprusside, nitroglycerin and angiotensin-converting enzyme inhibitors. In : Blumer JL, Bond GR, eds. Toxic effects of drugs used in the ICU. Crit Care Clin 1991 ; 7 : 555-582 (III) 11
- 17) Radermacher P, Santak B, Becker H, et al : Prostaglandin F<sub>1</sub> and nitroglycerin reduce pulmonary capillary pressure but worsen ventilation-perfusion distribution in patient with adult respiratory distress syndrome. Anesthesiology 1989 ; 70 : 601-606 (II-b) 12
- 18) 小山直四, 天木嘉清, 小林健一: ニトログリセリンはパンクロニウムの必要量を減少させる. 麻酔 1991 ; 40 : 1242-1244 (II-b) 13
- 19) Brack MJ, More RS, Hubner PJB, et al : The effect of nitrate preparations on plasma heparin concentrations and the activated partial thromboplastin time. Postgrad Med J 1994 ; 70 : 100-103 (II-b) 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

**バルビツール酸** barbiturates**チオペンタールナトリウム** thiopental sodium**チアミラルナトリウム** thiamylal sodium

●Ⅲ 静脈関連薬の「バルビツール酸」の頁へ ●Ⅹ 小児麻酔薬の「バルビツール酸」の頁へ

**1) 薬理作用**

- (1) 作用機序<sup>1,2)</sup> ◆チオペンタールやチアミラルを含むバルビツール酸は、GABA 受容体サブタイプの 1 つである GABA<sub>A</sub> 受容体と結合し、GABA 作用の増強により、あるいは単独で Cl<sup>-</sup> チャンネルを開口する。Cl<sup>-</sup> チャンネル開口は細胞膜過分極によるシナプス後抑制を起し鎮静・催眠作用を惹起する。グルタミン酸、アセチルコリンなどの興奮性神経伝達物質によるシナプス伝達抑制作用も報告されている。
- (2) 薬効<sup>1,3)</sup> ◆チオペンタールは上記作用機序による鎮静・催眠作用のほか、用量依存性に脳代謝を抑制する。脳波が等電位（平坦脳波）になると、さらに投与量を増加してもそれ以上の脳代謝減少（正常の 50%）は起こらない。脳代謝の減少に伴い脳血流量と頭蓋内圧が低下する。平均動脈圧より頭蓋内圧が相対的に低下するため脳灌流圧は維持される。
- (3) 薬物動態<sup>1,2)</sup> ◆チオペンタール 3～5 mg/kg のボラス投与後、15～20 分で覚醒するが、このとき投与量の 18%しか代謝されていない（プロポフォールは 70%）。血中濃度の変化は特に心拍出量に依存するが、年齢、体重にも影響される。通常量のボラス投与後の血中濃度の低下は主に再分布による。クリアランスはプロポフォールと比べて少ない、0.3 mg/kg/min を超える速度の持続投与により末梢組織は飽和し、血中濃度は増加を続ける。肝臓で代謝され、尿あるいは胆汁から排泄される。
- (4) 産科領域に関する薬物動態 ◆チオペンタールやチアミラルは、高脂溶性でイオン化率が低いいため、容易に胎盤を通過する。母体がアシドーシスであれば、非イオン化型が増えるため、胎盤通過量は増加する<sup>4)</sup>。

**2) 適応（チオペンタールナトリウム、チアミラルナトリウム）**

- (1) （帝王切開あるいは妊娠中手術の際の）全身麻酔の導入
- (2) 短時間全身麻酔の維持
- (3) 電気痙攣療法の際の麻酔
- (4) 痙攣重積症に対する治療
- (5) 脳保護

**3) 使用法**

チオペンタールならびにチアミラルは単独では水に溶けにくく、炭酸ナトリウムなどを添加物に含む淡黄色の粉末として製剤化されている。蒸留水で 2.5%に溶解した場合、pH は約 10.5 となる。防腐剤は添加されていない<sup>2)</sup>。

- (1) 産科領域における全身麻酔の導入 ◆高流量酸素吸入や深呼吸による十分な脱窒素のあと、手術準備を整え、チオペンタールならば 4～5 mg/kg を静注する。スキサメトニウム 1～1.5 mg/kg を併用して輪状軟骨圧迫を行いながら迅速導入し、気管挿管する。
- (2) 短時間全身麻酔の維持 ◆短時間手術の全身麻酔の維持に使用される。導入量として 3～4 mg/kg を静注し、麻酔維持のために患者の状態を確認しながら 50～100 mg を追加する<sup>1,5-7)</sup>。短時間手術において、麻酔からの回復はチオペンタールよりプロポフォールが有利である<sup>5-7)</sup>。呼吸・循環への影響はプロポフォールより少ないとされ<sup>2)</sup>、子宮内容清掃術など術者が麻酔を担当する場合に使用される場合が多いが、呼吸監視を怠ってはならない。導入量、維持投与量ともに、効果を確認しながら調整する必要がある。

**4) 注意点****(1) 基本的注意点****① 静注以外の投与経路**

- a) 直腸内注入 ◆1990 年以降のいくつかの論文でも小児に対する検査や処置の麻酔法として報告されている。
- b) 筋注 ◆注射用チオペンタールナトリウムならびにチアミラルナトリウムはアルカリ性が強く、血管外や動脈内に注入されると極めて刺激性が強い<sup>2)</sup>。添付文書の用法にある筋注による危険・便益比は極めて高いものと考えられる。
- ② 動脈内への誤注入 ◆チオペンタール 2.5%水溶液の pH は 10.5 である。動脈内に誤って注入された場合、チアノーゼなどの皮膚色調変化、浮腫、壊疽などを起こす。局所麻酔薬の注入や星状神経節ブロックなど、患肢の血行改善のためのいくつかの治療法が提唱されているが、確立された治療法はない<sup>8)</sup>。
- ③ 他の鎮痛薬、鎮静薬などを併用している患者ではチオペンタールの作用が増強される場合があるので投与量を減らす。

**(2) 禁忌**

- ① 急性間歇性ポルフィリン症 ◆チオペンタールを含むバルビツール酸がδ-アミノレブリン酸合成酵素を誘導する。急性間歇性ポルフィリン症を増悪し発作を誘発する可能性がある<sup>1)</sup>。

- ②重症気管支喘息の患者◆無作為化比較試験によりチオペンタールによる気管挿管後の喘鳴発生率や気道抵抗は、プロポフォールより有意に高い<sup>9-11)</sup>。
- ③ショックまたは大量出血による循環不全、重症心不全
- ④アジソン病の患者
- ⑤バルビツール酸系薬物に対する過敏症の患者
- (3) 妊 婦
- ①血管拡張による静脈血貯留や心筋収縮低下による心拍出量低下が、仰臥位や子宮による腹部大動静脈圧迫による循環抑制とあいまって、子宮胎盤血流減少を起こす可能性がある。体位の工夫、輸液負荷、昇圧薬の準備が必要である。
- ②麻酔導入後、中枢性呼吸抑制が発生し無呼吸となるが、妊婦は体重増加、口咽頭浮腫により気道確保困難である可能性が高く、慎重な気道術前評価、挿管困難時の対処計画と準備が必須である<sup>12)</sup>。
- ③鎮痛効果はなく、むしろ低濃度では痛覚閾値を低下させるため、分娩時の鎮静や麻酔前投薬としては不適當である。
- (4) 胎 児
- ①動物実験において催奇形性が報告されており、使用量は必要最小限にとどめる。
- ②バルビツール酸を用いた分娩後、Apgar スコアに問題がなかった場合でも生後 4 日目まで新生児の集中力持続時間の短縮が認められたとの報告もある<sup>13)</sup>。

## 5) 参考文献

- 1) Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, et al : Chapter 10 – Intravenous nonopioid anesthetics. In Miller RD (ed); Anesthesia, Vol. 1, 6<sup>th</sup> ed., Churchill Livingstone, Philadelphia, 2004, pp.317-378 (Ⅲ, 総説)
- 2) Harrison NL, Sear JW : Chapter 24 – Intravenous anesthetics: barbiturates, etomidate, propofol, ketamine, and steroids. In Evers AS, Maze M (eds); Anesthetic Pharmacology, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2004, pp.395-416 (Ⅲ, 総説)
- 3) Fragen RJ, Avram MJ : Chapter 8 – Barbiturates. In Miller RD (ed); Anesthesia, Vol. 1, 5<sup>th</sup> ed., Churchill Livingstone, Philadelphia, 1999, pp.209-227 (Ⅲ, 総説)
- 4) Brown WU Jr, Bell GC, Alper MH : Acidosis. Local anesthetics and newborn. Obstet Gynecol 1976 ; 48 : 27-30 (Ⅱ-b)
- 5) Henriksson BA, Carlsson P, Hallén B, et al : Propofol vs thiopentone as anaesthetic agents for short operative procedures. Acta Anaesthesiol Scand 1987 ; 31 : 63-66 (Ⅰ)
- 6) Edelist G : A comparison of propofol and thiopentone as induction agents in outpatient surgery. Can J Anaesth 1987 ; 34 : 110-116 (Ⅰ)
- 7) Sampson IH, Plosker H, Cohen M, et al : Comparison of propofol and thiamylal for induction and maintenance of anaesthesia for outpatient surgery. Br J Anaesth 1988 ; 61 : 707-711 (Ⅰ)
- 8) Ghouri AF, Mading W, Prabaker K : Accidental intraarterial drug injections via intravascular catheters placed on the dorsum of the hand. Anesth Analg 2002 ; 95 : 487-491 (症例報告)
- 9) Pizov R, Brown RH, Weiss YS, et al : Wheezing during induction of general anesthesia in patients with and without asthma. A randomized, blinded trial. Anesthesiology 1995 ; 82 : 1111-1116 (Ⅰ)
- 10) Eames WO, Rooke GA, Wu RS, et al : Comparison of the effects of etomidate, propofol, and thiopental on respiratory resistance after tracheal intubation. Anesthesiology 1996 ; 84 : 1307-1311 (Ⅰ)
- 11) Wu RS, Wu KC, Sum DC, et al : Comparative effects of thiopentone and propofol on respiratory resistance after tracheal intubation. Br J Anaesth 1996 ; 77 : 735-738 (Ⅰ)
- 12) Farcon EI, Kim MH : Changing Mallampati score during labor. Can J anaesth 1994 : 41 : 50-51 (Ⅱ-b)
- 13) Irving FC : Advantages and disadvantages of barbiturates in obstetrics. R I Med J 1945 ; 28 : 493 (Ⅲ)

## ヒドララジン塩酸塩 *hydralazine hydrochloride* (別名: 塩酸ヒドララジン)

●Ⅷ 循環作動薬 の「ヒドララジン塩酸塩」の頁へ

### 1) 薬理作用

#### (1) 作用機序<sup>1)</sup>

- ①一般的には、降圧作用機序は、まだ十分に解明されていないが、末梢細動脈の血管平滑筋に直接作用し、血管を拡張することが主作用であると考えられている。心外膜冠動脈を拡張させず、静脈平滑筋細胞への作用はほとんどない。腎・脳血流量は、血管抵抗が減少し、維持または増加させる。
- ②一般的には、血管抵抗減少に伴う反射性交感神経緊張により心拍数・心拍出量が増加する。心作用にはノルアドレナリン放出ならびに心臓収縮性の直接的増強作用も関与しているとされる。交感神経緊張は血漿レニン活性を上昇させる。その結果、レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系が活性化され、ナトリウム再吸収が増加し、体液貯留傾向となる。
- ③以上のことから、一般的には収縮期よりも拡張期優位の動脈圧減少、体位低血圧が起こりにくいこと、心仕事量の増大、体液貯留傾向、さらにタキフィラキシーが起こる。反射性の交感神経緊張による心刺激作用は $\beta$ 遮断薬により抑制される。

#### (2) 薬効(一般成人)

##### ①降圧作用

- a)収縮期圧より拡張期圧をより低下させる。
- b)冠動脈や静脈平滑筋の拡張作用は弱い。皮膚や筋肉の血管への作用も弱い。
- c)肺血管抵抗を低下させるが、それ以上に心拍出量が増加するので、肺動脈圧は軽度上昇する。この反応は個人差が大きい。
- d)腎・脳血流量は、血管抵抗の減少に伴い、変化しないか増加する。
- ②心拍数、心収縮力増強作用、体液貯留◆心拍数、心収縮力、血漿レニン活性を増加させ、体液の貯留が起こる。このことで本薬による降圧作用が減弱する。心刺激作用は $\alpha_2$ 刺激薬または $\beta$ 遮断薬または節遮断薬により抑制される。

#### (3) 薬物動態

- ①作用発現時間◆報告により差があり、一般的に静注で10～30分<sup>2)</sup>、または5～15分<sup>3)</sup>である。
- ②持続時間◆静注で2～6時間<sup>2)</sup>、または10～80分<sup>3)</sup>であるが、降圧効果の持続時間が12時間に及ぶことがある<sup>1,3)</sup>。
- ③分 布◆胎盤を通過する。また、母乳に入る。
- ④蛋白結合◆85～90%。
- ⑤代 謝◆ヒトでの代謝は肝臓でのN-アセチル化が重要であり、アセチル化能が生体内利用率に影響を及ぼすと考えられている。おもな代謝物は芳香環の水酸化体とそのグルクロン酸抱合体およびN-アセチル抱合体であり、50～80%が尿中に排泄される。腎機能障害・肝機能障害で影響を受ける。
- ⑥半減期◆血漿中1～3時間<sup>1,3)</sup>であるが、効果の半減期は10時間に及ぶとされる<sup>3)</sup>。
- ⑦排 泄◆尿中に50～80%排泄される。

### 2) 適 応

安静および食事療法の無効な妊娠高血圧症候群の降圧薬として用いられる<sup>4,5)</sup>。本邦では母児への安全性が経験的に知られている本薬が用いられるが、血圧コントロール不十分な症例ではCa拮抗薬(妊婦には禁忌薬もある)へと切り替えられている<sup>6)</sup>。

#### (1) 本態性高血圧および妊娠に関連した高血圧◆経口剤のみ保険適応とされる。

- ①本態性高血圧等◆効果の予測が難しく、作用が遷延することがあるので、妊娠関連以外の高血圧症および高血圧性緊急症で最初に用いられる薬物とはされていない<sup>2,3)</sup>。
- ②慢性腎不全に伴う高血圧などで、他の薬物による降圧が不十分なときに用いられる<sup>3)</sup>。

#### (2) 高血圧性緊急症(子癇、高血圧性脳症等)◆注射剤(筋注・静注)のみ保険適応とされる。

- ①妊娠に関連した高血圧および子癇◆妊娠中の投与でもおおむね安全とされ<sup>2)</sup>、子宮筋を弛緩せず、子宮血流を保つ<sup>2)</sup>ので、妊娠に関連した重症高血圧の治療に用いられてきたが<sup>7)</sup>、ニフェジピン、ラベタロール等と比較したメタアナリシスでは必ずしも優位性はない<sup>8)</sup>。
- ②頭痛、嘔気、嘔吐などの副作用が、妊娠高血圧腎症の悪化の症状と似ているので選択されることが多い。しかし、本邦では他の降圧薬の多くが妊婦に対して禁忌とされている<sup>9)</sup>。

#### (3) 慢性心不全◆慢性心不全に保険適応は認められていない。

添付文書では、鬱血性心不全の患者には慎重投与となっている。成書においてもレニン・アンギオテンシン系を活性化することなどして心不全を誘発する薬物の1つに分類されている<sup>2)</sup>。しかし、ヒドララジンとイソソルビドとの併用が心不全の合併症と死亡率を減少させたことから<sup>2,10)</sup>、欧米のガイドラインでは、種々の原因によりアンジオテンシン変換酵素阻害薬を用いることのできない患者の生命予後の改善を目的として硝酸イソソルビドとヒドララジンの併用が推奨されている<sup>11)</sup>。日本の「慢性心不全治療ガイドライン(2005年改訂

版)」<sup>11)</sup>において、高血圧、腎不全、糖尿病を伴う心不全では、Class II（容認されるが有用性はまだ不確実で異論もありうる）に分類されている。

### 3) 使用法

#### (1) 高血圧

- ①経口投与法◆成人に対し、最初は、1日30～40mgを3～4回に分割投与し、血圧をみながら漸増する。維持量は各個人により異なるが、1回20～50mg、1日30～200mgである。なお、年齢、症状により適宜増減する。
  - ②筋注および静注法◆添付文書には、「通常成人1回20mgを筋肉内または徐々に静脈内投与する。年齢、症状により適宜増減する。」と記載されているが、これは1968年の承認時の用法・用量であり、現在では点滴静注で使用されている。初回5～10mgを徐々に静注、必要なら20～30分間隔で血圧、心拍数をモニターしながら繰り返し投与。また、点滴静注では初回200～300μg/min、維持投与は個々に決定する。注射用水、生理食塩水または5%ソルビトール溶液に溶解する。
  - ③周術期の使用法◆初回投与量を3mg程度の少量にするのがよいとする報告がある<sup>6)</sup>。追加投与は、必要に応じ20～60分ごとに行う<sup>3)</sup>が、作用の遷延、急激な血圧の低下に注意を要する<sup>6)</sup>。
  - ④妊娠に関連した重症高血圧◆1回5mgを1～2分かけて静注し、必要に応じ20～30分ごとに5～10mgを追加投与する。投与総量は20mgまでとする<sup>2)</sup>。妊産婦・胎児の合併症には母体の低血圧に起因するものがあるので投与開始当初は15分ごとに血圧を測定するなど注意すべきである<sup>2,5)</sup>。厳密な血圧測定の下で降圧の目標は、収縮期圧140～150mmHg、拡張期圧90～100mmHgとし、平均動脈圧の低下は20%以内にとどめ、急激な血圧低下を避ける。降圧薬初回投与時や増量時は血圧の変動により胎児機能不全を惹起させる可能性があるため、ノンストレステストにより胎児状態を把握する。本邦の「心疾患患者の妊娠・出産の適応、管理に関するガイドライン」では、静注のみ有効と記載されている<sup>9)</sup>。
  - ⑤その他◆利尿薬およびβ遮断薬などの脈拍数を減少される薬物との併用が通常必要とされるが<sup>1,2)</sup>、相互作用に注意を要する。妊婦への使用に関しては適応症・禁忌事項を確認する。
- (2) 鬱血性心不全◆初回は1回10～25mgを1日3～4回投与する。投与量は個々の反応に応じて調整する。目標投与量は1回75mgを1日4回である。平均維持量は1日200～400mg（50～100mgを6時間ごと）である<sup>2)</sup>。単独では長期的な改善が見込めないため、硝酸イソソルビド等と併用する<sup>2)</sup>。

### 4) 注意点

#### (1) 基本的注意点

- ①血圧の急激な低下を起こすことがあるので、血圧を頻回に測定する。
- ②心拍出量増加や体液貯留により降圧作用が減弱するので長期間使用しない。
- ③慎重投与◆次のような患者に対しては慎重に投与する。
  - a) 腎機能障害・肝機能障害のある患者
  - b) 虚血性心疾患の既往歴のある患者
  - c) 鬱血性心不全のある患者
  - d) 脳血管障害のある患者
- ②併用注意(相互作用)
  - a) MAO阻害薬
  - b) 他の降圧薬(利尿降圧薬等)
  - c) フェノチアジン系精神神経用薬
  - d) β遮断薬(メプロロール、プロプラノロール)では併用に注意する。
- ③その他
  - a) 静注は高血圧性緊急症および経口投与が不可能な場合に使用し、長期降圧療法としては使用しない。なるべく早く経口投与に切り替えること。
  - b) 静注は急激な血圧降下を起こすことがあるので、血圧を頻回に測定するなど慎重に投与すること。

#### (2) 禁忌

- ①虚血性心疾患のある患者
- ②大動脈弁狭窄、僧帽弁狭窄および拡張不全(肥大型心筋症、収縮性心膜炎、心タンポナーデ等)による心不全のある患者
- ③高度の頻脈および高心拍出性心不全(甲状腺中毒症等)のある患者
- ④肺高血圧症による右心不全のある患者
- ⑤解離性大動脈瘤のある患者
- ⑥頭蓋内出血急性期の患者
- ⑦本薬の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## (3) 副作用

## ①重大な副作用

a) SLE 様症状(発熱, 紅斑, 関節痛, 胸部痛等)

b) 鬱血性心不全, 狭心症発作誘発

c) 麻痺性イレウス

d) 呼吸困難

e) 急性腎不全

f) 溶血性貧血, 汎血球減少

g) 多発性神経炎

h) 血管炎

## ②重大な副作用(類薬)◆トドララジン塩酸塩水和物で劇症肝炎等の重篤な肝障害が報告されている。

## ③その他の副作用

a) 血液◆ヘモグロビン減少, 赤血球減少, 白血球減少, 顆粒球減少, 血小板減少, 紫斑, LE細胞陽性, 好酸球増多

b) 肝臓◆黄疸等の肝障害, 肝脾腫

c) 精神神経系◆頭痛, 眠気, 不安, 抑鬱, 眩暈, 倦怠感, 末梢神経障害(知覚異常等), 神経過敏, 振戦, 興奮, 幻覚

d) 循環器◆頻脈, 心悸亢進, 心電図異常, 起立性低血圧, 胸内苦悶, 逆説的血圧上昇

e) 消化器◆嘔気・嘔吐, 食欲不振, 下痢, 口渇, 便秘

f) 眼◆流涙, 結膜炎, 眼球突出

g) 泌尿器◆排尿困難, 糸球体腎炎

h) 過敏症◆発疹, 発熱

i) その他◆顔面潮紅, 鼻閉, 筋肉痛, リンパ節腫, 関節痛, 浮腫, 体重減少

(4) 妊婦◆本薬は経胎盤的に胎児に移行する<sup>12)</sup>。

①催奇形性◆妊娠中に起こる高血圧に対して広く用いられているが, マウスで催奇形作用が報告されていることから, 妊娠初期には注意して使用すべきである。

②胎児への移行◆経胎盤的に胎児に移行し, 新生児に血小板減少等を起こした報告がある<sup>13)</sup>。③母乳への移行◆ヒト母乳中へ移行するので本薬投与中は授乳を避けさせること。ただし, American Academy of Pediatrics では授乳中の投与は可能としている。使用前に母親に説明をしておく。児に影響が起きた報告はない<sup>14)</sup>。

## 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)

- Hardman JG, Limbird LE: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed. New York, McGraw-Hill Co, 2001, pp885-887
- Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA, et al: Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. 8th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp19-17, 19-57, 21-24, 32-21, 46-20
- Varon J, Marik PE: Perioperative hypertension management. Vasc Health Risk Manag 2008; 4: 615-627
- 産婦人科研修の必修知識 2007. 社団法人日本産婦人科学会, 2007, pp183-190
- Datta S (ed): Anesthetic and Obstetric Management of High-Risk Pregnancy, 3rd ed. Springer, 2004, p284
- 関 博之: 妊娠高血圧症候群の降圧治療. 血圧 2006; 13: 883-887
- Rey E, LeLorier J, Burgess E, et al: Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy. CMAJ 1997; 157: 1245-1254
- Magee LA, Cham C, Waterman EJ, et al: Hypertension in pregnancy: meta-analysis. BMJ 2003; 327: 955-960
- 2003-2004 年度合同研究班報告心疾患患者の妊娠・出産の適応, 管理に関するガイドライン. Circ J 2005; 69(Suppl. IV): 1329-1342
- Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al: Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med 2004; 351: 2049-2571 (I) .
- 2004 年度合同研究班報告: 慢性心不全治療ガイドライン(2005 年改訂版)([http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2005\\_matsuzaki\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2005_matsuzaki_h.pdf))
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: Drugs in Pregnancy and Lactation, 8th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2008, p875-877
- Widerlöv E, Karlman I, Storsäter J: Hydralazine-induced neonatal thrombocytopenia. N Engl J Med 1980; 303: 1235 (II-c)
- American Academy of Pediatrics Committee on Drugs: Transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 2001; 108: 776-789

# フェニレフリン塩酸塩 phenylephrine hydrochloride (別名: 塩酸フェニレフリン)

●VIII 循環作動薬の「フェニレフリン塩酸塩」の頁へ

## 1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆アドレナリン類似の構造を持つ選択的  $\alpha_1$  刺激薬である。受容体を介した直接作用がほとんどであるが、ノルアドレナリン放出を介した間接作用もわずかにある。中枢神経に対する作用はほとんどない。心臓、気管、末梢血管の  $\beta$  受容体にはほとんど作用しない。
- (2) 薬 効
  - ①交感神経刺激により末梢血管抵抗が増大し、拡張期血圧と収縮期血圧をともに上昇させる。腎臓、脾臓、皮下、四肢の血流量を低下させるが冠血流量を増加させる。肺血管を収縮させ、肺動脈圧を上昇させる。
  - ②心臓に対する作用には圧受容体反射を介する心拍数減少があるが、まれに心筋の被刺激性を亢進させて不整脈を起こす。後負荷が増加するので心拍出量を低下させ、心仕事量を増加させる。
  - ③脊髄くも膜下麻酔後の血圧低下に対する投与で、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧は上昇するが、心拍出量、心拍数は低下する<sup>2)</sup>。
- (3) 薬物動態 ◆モノアミンオキシダーゼ(MAO)により代謝される。カテコール-O-メチル基転移酵素では代謝されないため、作用時間はアドレナリンよりも長い。静注した場合、即効性であり、作用時間は5～10分である。

## 2) 適 応

過去にフェニレフリンのような  $\alpha$  作動薬が帝王切開における局所麻酔後の血圧低下に対して用いられなかったのは、初期の動物実験で子宮胎盤血流の悪化が報告されたためである<sup>3)</sup>。しかし最近の帝王切開術を対象とした研究では、子宮胎盤血流の低下は認められなかったと報告されている<sup>4)</sup>。

ヒトの予定帝王切開術でのエフェドリンとフェニレフリンの比較では、血圧管理、児のアプガースコアに差はなかったが、フェニレフリン群の臍帯動脈 pH は有意に高いと報告されている。これらの点から最近では局所麻酔下の帝王切開術での昇圧薬として見直されている<sup>5)</sup>。

- (1) 帝王切開術における、脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔後の血圧低下に対する昇圧
- (2) 妊婦に対する帝王切開術以外の、脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔あるいは全身麻酔時の昇圧
- (3) 低酸素性肺血管収縮増強作用を介した成人呼吸促進症候群における  $\text{PaO}_2$  の改善
- (4) 発作性上室性頻脈
- (5) 鼻・咽頭粘膜局所の血管収縮
- (6) 脊髄くも膜下麻酔の効果延長
- (7) 散 瞳

## 3) 使用法

上記 2) 適応のうち、(1)と(2)以外の適応に関しては、VIII 循環作動薬の項を参照のこと。

- (1) 局所麻酔後の血圧低下時の昇圧 ◆帝王切開術においては 50～100  $\mu\text{g}$  を静注する<sup>5)</sup>。一般的に、持続投与する場合は 50～100  $\mu\text{g}/\text{min}$  である<sup>6)</sup>。
- (2) 脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔前の予防的投与 ◆帝王切開術においては 50～100  $\mu\text{g}$  を静注する<sup>5)</sup>。一般的に、持続投与する場合は 50～100  $\mu\text{g}/\text{min}$  である<sup>6)</sup>。

## 4) 注意点

- (1) 基本的注意点 ◆アドレナリン作動薬であり、心疾患症例では注意する。心拍出量が低下するので、虚血性心疾患、脳血管障害例では特に注意する。
- (2) 妊娠性高血圧症・妊娠高血圧腎症 ◆昇圧薬の投与により異常高血圧症をきたすことがあるので、投与する場合は、昇圧反応をみながら少量投与する。
- (3) 麦角類の子宮収縮薬 ◆メチルエルゴメトリンは血管収縮作用を持つため、併用によって昇圧効果が増強する可能性がある。
- (4) 慎重投与
  - ①甲状腺機能亢進症、高血圧患者、心疾患患者、糖尿病患者では慎重な投与が必要である。
  - ②特に心疾患患者では少量から投与することが望ましい。
- (5) 薬物相互作用 ◆MAO 阻害薬は本薬の代謝を阻害するので体内蓄積を起こし、異常高血圧をきたすことがある。
- (6) 妊婦、産婦、授乳婦 ◆交感神経作動薬の催奇形性は、動物実験では目、耳などの軽微な奇形は認められているが、ヒトでの催奇形性は報告されていない。胎児の器官形成期の妊娠第 1 三半期(妊娠 3 月まで)の投与は差し控える<sup>7)</sup>。

## 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) Brooke FR, Butterworth JF, Kitzman DW, et al : Treatment of hypotension after hyperbaric tetracaine spinal anesthesia : a randomized, double-blind, cross-over comparison of phenylephrine and epinephrine. *Anesthesiology* 1997 ; 86 : 797-805 (Ⅰ)
- 2) Dyer RA, Reed AR, van Dyk D, et al : Hemodynamic effects of ephedrine, phenylephrine, and the coadministration of phenylephrine with oxytocin during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesiology* 2009 ; 111 : 753-765 (Ⅰ)
- 3) Magness RB, Rosenfeld CR : Systemic and uterine responses to alpha-adrenergic stimulation in pregnant and nonpregnant ewes. *Am J Obstet Gynecol* 1986, 155 ; 897-904 (動物実験)
- 4) Lee A, Ngan Kee WD, Gin T : A quantitative systematic review of randomized controlled trials of ephedrine versus phenylephrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2002 ; 94 : 920-926 (Ⅱ-b)
- 5) Ngan kee WD, Khaw KS, Ng FF, et al : Prophylactic phenylephrine for preventing hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2004 ; 98 : 815-821 (Ⅰ)
- 6) Smith NT, Corbascio AN : The use and misuse of pressor agents. *Anesthesiology* 1970 ; 33 : 58-101 (Ⅲ)
- 7) Shepard TH : Catalog of Teratogenic Agents. 3rd ed., Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1980, pp 134-135 (Ⅱ-a)

## フェンタニルクエン酸塩 fentanyl citrate (別名: クエン酸フェンタニル)

●II 鎮痛薬・拮抗薬の「フェンタニルクエン酸塩」の頁へ ●X 小児麻酔薬の「フェンタニルクエン酸塩」の頁へ

●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)」の頁へ

- 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。

### 1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆フェンタニルは強力な鎮痛作用をもつ高い力価(モルヒネの50~100倍)の合成オピオイドである。強力な $\mu$ 受容体作動薬であり、脳幹と脊髄のオピオイド受容体に作用する。投与後すぐに外科刺激に対応する深い鎮痛作用を示すとともに、呼吸抑制、徐脈、その他のモルヒネ様作用(嘔気、便秘、身体依存、迷走神経効果、鎮静効果)ももたらす。ナロキソンによって拮抗される。

- (2) 薬効 ◆一般的に作用出現は迅速であり、作用時間は30分~1時間と短い。反復投与によって進行性に蓄積していく。循環系に及ぼす作用は顕著な心拍数低下であり、アトロピンのような迷走神経遮断薬の前投与がないと、徐脈がみられる場合がある。モルヒネにみられるヒスタミン遊離作用がないため、血圧低下作用はゆるやかで、心筋抑制作用はない。このため血行動態が不安定な患者にも使用できる。

フェンタニルは麻酔の補助薬としても単独の麻酔薬としても血行動態には相対的に最小限の影響しか及ぼさない。中等度の平均動脈圧と末梢体血管抵抗の減少が小児で報告されているが<sup>2)</sup>、他の心機能の指標は変化しない。呼吸抑制も強く、静注時に筋硬直が生じると、換気困難から呼吸補助が必要になることがある。筋硬直の予防のためには、急速な静注を避けるとともに、フェンタニルの副作用を補うような作用を持った筋弛緩薬(例えばバンクロニウム)を使用するとよい。

フェンタニル注射液の使用は、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。

- (3) 薬物動態 ◆静注した場合、術後鎮痛に必要なフェンタニルの血中濃度は0.6~3ng/mLで、手術中の鎮痛に必要な濃度は3~10ng/mLである。呼吸抑制が生じる血中濃度は、0.7ng/mL以上であるが、血中濃度が0.6~2.0ng/mLでは臨床的に問題となるような呼吸抑制は生じない<sup>2,3)</sup>。

最大鎮痛効果を生じるまでの時間が短く、静注した場合、最大鎮痛効果を生じるまでの時間は、モルヒネが約15分であるのに対し、フェンタニルは約5分である<sup>2)</sup>。

脂溶性が高いため、硬膜外腔や脊髄も膜下腔へ投与されると、投与された付近の脊髄に吸収されやすく、脊髄も膜下腔内での頭側への移行が少ないため、分節的な鎮痛効果をもたらす。硬膜外腔へ投与した場合、効果発現に要する時間はモルヒネが30分、フェンタニルが5分、モルヒネに比べて鎮痛効果の発現が速い。脊髄も膜下腔に投与されたフェンタニルは直接脊髄へ作用するため、静注や硬膜外投与に比べ、少ない量で同じ鎮痛効果が得られる<sup>4)</sup>。

成人では、大部分が肝で水酸化とN-非アルキル化の代謝を受け不活化され、6%が腎で変化せずに腎から排せられる<sup>5)</sup>。フェンタニルのクリアランスは腎や肝機能そのものより肝血流量に依存する。

### (4) 産科領域に関する薬物動態

- ① 全身麻酔下に妊娠中絶術を受けた妊娠12~15週の女性10人においてフェンタニル1.5 $\mu$ g/kgを静注し、7~21分後に母体と娩出児心腔内の血中濃度(最低検出濃度0.5ng/mL)を測定したところ、母体で検出濃度に達したのはフェンタニル投与後7~12分後に採血されたもので、濃度は0.55~2.95ng/mLであった。児で検出濃度に達したのはフェンタニル投与後10~12分後に採血されたもので、濃度は0.52~0.81ng/mLであった<sup>6)</sup>。

- ② 9人の健康妊婦に対し、無痛分娩の目的で、経静脈患者自己調節鎮痛(ivPCA)を行ったところ、313 $\pm$ 172分間に852 $\pm$ 552 $\mu$ gが投与され、児娩出直後の母体血濃度は<0.12~1.93ng/mL、臍帯静脈血濃度は0.12~1.19ng/mLであった。最終のフェンタニル投与から娩出までの時間は39 $\pm$ 22分であった<sup>7)</sup>。

- ③ 正期の妊婦10人において、無痛分娩の目的で、局所麻酔薬とともにフェンタニルを100 $\mu$ gを硬膜外注入した際、分布相半減期は14分、消失相半減期は193分、クリアランスは6.9mL/kg/min、分布容積は4L/kg、臍帯静脈/母体血中濃度は0.89であった<sup>8)</sup>。

- ④ 21人の無痛分娩を受けた妊婦において、局所麻酔薬とともにフェンタニル20 $\mu$ g/hrを硬膜外注入したところ、臍帯静脈濃度は0.16 $\pm$ 0.09ng/mL、臍帯静脈/母体血濃度は0.94であった<sup>9)</sup>。

- ⑤ 陣痛緩和の目的で、フェンタニル50~400 $\mu$ gを静注した10症例において、分娩後4時間ならびに24時間の乳汁中濃度は0.14ng/mL以下であった<sup>10)</sup>。

- ⑥ 産後6~15週に全身麻酔を受けた褥婦5人において、フェンタニル100mgの静注後24時間の乳汁中への移行率は0.00024であった<sup>11)</sup>。

## 2) 適 応

## ●フェンタニルクエン酸塩(フェンタニル注射液)に関して

- (1) 全身麻酔における鎮痛
- (2) 局所麻酔における鎮痛の補助
- (3) 激しい疼痛(術後疼痛など)に対する鎮痛

## 3) 使用法(フェンタニル注射液について)

- (1) 全身麻酔における鎮痛 ◆従来は、神経遮断薬のドロペリドールと併用してニューロレプト麻酔(NLA)に用いられることが多かったが、近年では、気管挿管による血圧の上昇や心拍数の増加を予防するために、麻酔導入時にチオペンタールやプロポフォールなどの静脈麻酔薬とともに用いられ<sup>12)</sup>、イソフルランやセボフルランなどの吸入麻酔薬による全身麻酔に併用されたり、プロポフォールによる全静脈麻酔における鎮痛薬として使用されることが多い。フェンタニルの血中濃度が1 ng/mLの場合、イソフルランの最小肺胞濃度(MAC; EC<sub>50</sub>に相当)が1.2%から0.73%へと39%減少する<sup>13)</sup>。

通常、麻酔導入時に2~6 μg/kgを静注し、25~50 μg ずつ追加または0.5~5 μg/kg/hrで持続投与する<sup>14)</sup>。心臓手術の麻酔では、大量のフェンタニル(50~100 μg/kg)が投与されることもある。

- (2) 局所麻酔における鎮痛の補助 ◆1~3 μg/kgを静注する<sup>14)</sup>。

- (3) 激しい疼痛(術後疼痛など)に対する鎮痛

静注と硬膜外投与の鎮痛効果の差については、議論のあるところである。

- ① 静 注 ◆術後痛に対し、初回投与量として1~2 μg/kgを静注し、引き続き1~2 μg/kg/hrで持続静注する<sup>3)</sup>。患者の年齢、症状に応じて適宜増減が必要である。患者自己調節鎮痛(PCA)を行う場合は、4~60 μg/hrで持続投与を行い、痛みに応じて5~10分以上の間隔で7~50 μg(10~20 μgを用いることが多い)の単回投与を行う<sup>3)</sup>。海外では、術後痛に対しては持続投与を行わず、痛みに応じて単回投与を繰り返すことを推奨する意見もある<sup>15)</sup>。

- ② 硬膜外投与

- 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。

- b) PCAによる鎮痛 ◆0.5~1 μg/kg/hrで持続投与を行い、適宜20~25 μgの単回投与を行う<sup>3)</sup>。

- ③ 脊髄くも膜下投与 ◆5~25 μgを単回投与する<sup>14)</sup>。

- (4) 産科領域における使用法

- ① 生殖補助医療における麻酔 ◆超音波ガイド下の経腔的採卵術においては、プロポフォールとともに50~100 μgを静注することが多い。

- ② 妊娠中の手術、産褥期手術における麻酔 ◆特殊な場合として胎児手術・検査のため、母体の鎮静および胎児への薬物の移行を期待し、母体に静注、または胎児に直接筋注することがある。臍帯穿刺や胎児胸腔穿刺などの経皮的な低侵襲の処置では、ベンゾジアゼピン系薬物などとともにフェンタニル100 μg程度を母体に静注し、母児の軽い鎮静を得る。

- ③ 帝王切開の麻酔

- a) 脊髄くも膜下麻酔 ◆10~20 μgを局所麻酔薬と併用して投与する。ブピバカインと組み合わせることで、作用時間延長と術中嘔気の減少の効果などが報告されている<sup>16)</sup>。

- b) 全身麻酔 ◆吸入麻酔薬の併用薬として、また全静脈麻酔の鎮痛薬として静脈投与する。妊娠高血圧症候群における血圧上昇予防目的で、麻酔導入薬として100~200 μgを静注する場合もある。

- c) 硬膜外麻酔 ◆50~100 μgを局所麻酔薬と併用すると、鎮痛効果が増強し鎮静薬使用の必要性が減少する<sup>17)</sup>。

- d) 局所麻酔の補助 ◆25~50 μg ずつ静注する。

- ④ 妊娠中の手術、帝王切開術、産褥期手術における術後鎮痛 ◆硬膜外投与または静注で用いられる

- ⑤ 無痛分娩

- a) 脊髄くも膜下投与 ◆脊髄くも膜下硬膜外併用鎮痛において、単独または少量のブピバカインと併用して脊髄くも膜下投与する。ED<sub>95</sub>は20~30 μgであると考えられる<sup>18)</sup>。持続脊髄くも膜下投与においては20~30 μgの初期量の後、1~2 μg/hrで持続投与する。

- b) 硬膜外投与 ◆硬膜外単独による無痛分娩において、初期投与量として50~100 μgを局所麻酔薬と併用して投与する。脊髄くも膜下硬膜外併用法における脊髄くも膜下投与後、または硬膜外初期量投与の後、低濃度局所麻酔薬との混合液として2 μg/mLを10 mL/hr程度で持続投与する。持続注入を行わずに間欠投与する場合や自己調節鎮痛でも、時間あたりの投与量は同程度である。

- c) 静注・筋注 ◆局所麻酔による無痛分娩が何らかの理由で選択されないときに全身投与による鎮痛を行う。25~50 μg/0.5~1 hrを静脈投与するか自己調節鎮痛を行う。筋注の際には50~100 μg/1~2 hrが投与される。しかし静注は局所麻酔に比べて鎮痛効果が劣る。

## 4) 注意点

## (1) 基本的注意点

- ①呼吸抑制を増強する可能性があるため、慢性肺疾患のある患者には注意を要する。
- ②徐脈を助長する可能性があるため、徐脈性不整脈のある患者には注意を要する。

## (2) 禁 忌 ◆フェンタニルまたは製剤の添加物に対し、過敏症の既往歴のある患者。

## (3) 副作用

- ①依存性 ◆連用により、薬物依存を生じることがある。鎮痛を目的として投与されている場合、身体的依存は生じるが、精神的依存は生じないといわれている。急激な減量や中止により退薬症状があらわれることがあるので、1/4～1/2 量ずつ、1 週間以上かけて漸減する。
- ②呼吸抑制 ◆他のオピオイドと同様、脳幹の呼吸中枢を介して、用量依存性に呼吸抑制を生じる。呼吸回数が著明に減少し、血中二酸化炭素濃度の上昇に対する換気反応の亢進が抑制される。モルヒネなどと同じように、遅発性の呼吸抑制が生じることもある。遅発性の呼吸抑制の原因は不明であるが、排泄相において骨格筋などに蓄積していたフェンタニルが血中に放出されて、再び血中フェンタニル濃度が上昇すること（セカンドピーク）と関係しているかもしれない<sup>19)</sup>。呼吸抑制に対してナロキソンが有効であるが、ナロキシソンの作用時間は短いので、繰り返し投与が必要な場合が多い。長期間投与している場合は、退薬症状の出現にも注意を要する<sup>2)</sup>。
- ③筋硬直 ◆麻酔導入時に単回静注で多量投与すると、胸壁の筋硬直により換気困難になることがある。筋硬直は、筋弛緩薬の投与によって消失する<sup>14)</sup>。
- ④徐脈、血圧低下、心停止 ◆心筋の収縮力への影響はほとんどないため、麻酔の導入に用いても平均動脈圧の変化は最小限である。中枢神経を介する徐脈を生じるため、喉頭展開や気管挿管に伴い、高度な徐脈や心停止を生じることがある。通常、アトロピン（0.4～0.8mg）の投与が有効である。まれに、1mg 以上のアトロピンやイソプレナリン（イソプロテレノール）の投与が必要なことがある<sup>14)</sup>。
- ⑤嘔気・嘔吐、便秘 ◆制吐薬、緩下薬を投与する。
- ⑥尿 閉 ◆尿閉により、導尿が必要な場合がある。
- ⑦搔 痒 ◆産科患者では搔痒感の訴えが多いが、治療を要することは少ない。
- ⑧催奇性 ◆マウスおよびラットに腹腔内投与（0.08～0.3 mg/kg/day を 6 日間）した試験では骨格異常などが観察された<sup>20)</sup>。またラットで受精率の低下の報告がある<sup>21)</sup>。ヒトではフェンタニルによる催奇性の報告はない。
- ⑨循環動態 ◆満期の妊婦において分娩第 1 期に 50 μg を静脈投与したところ、胎児の呼吸運動の低下と胎児心拍数の軽度減少・心拍ごとの変動の減少が観察された<sup>22)</sup>。脊髄も膜下硬膜外併用麻酔による無痛分娩において、脊髄も膜下に投与された麻薬が一過性胎児徐脈を引き起こす原因の 1 つであるという説がある<sup>23)</sup>。
- ⑩その他 ◆硬膜外無痛分娩におけるフェンタニルが新生児の Neurological and Adaptive Capacity Score を減少させたという報告があるが、臨床的な有意性は明らかでない<sup>24)</sup>。硬膜外無痛分娩におけるフェンタニルが授乳率を下げたという報告がある<sup>24)</sup>。

## (4) 妊産婦

- ①呼吸抑制 ◆どの経路で投与されたフェンタニルも母体への呼吸抑制の危険性がある。
  - a) 硬膜外や脊髄も膜下投与では、静注より遅れて母体に呼吸抑制がみられることがある。投与後、数時間は注意が必要である。脊髄も膜下投与のフェンタニルの胎児や乳汁への移行はほとんどない。硬膜外鎮痛による無痛分娩での用量では、通常新生児には呼吸抑制はみられない<sup>11,25)</sup>。
  - b) 静注や筋注による無痛分娩では、母児ともに呼吸抑制の危険性が高いため、注意が必要である。
- ②妊娠末期の女性では痛み閾値の上昇が報告されており、その機序は脳内麻薬様物質の上昇といわれている。よって妊婦へのフェンタニルの投与は少用量から行う。特に鎮静状態を維持する際には、誤嚥の危険性から軽い鎮静に留めるべきであり、注意深いタイトレーションが必要である。
- ③フェンタニルは母乳に移行しやすいので、授乳中の母体への投与は慎重を要する。

## 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) Hickey PR, Hansen DD, Wessel DL : Pulmonary and systemic hemodynamic response to fentanyl in infants. *Anesth Analg* 1985 ; 65 : 483-486 (Ⅱ-c)
  - 2) Gutstein HB, Akil H : Opioid analgesics. In Hardman JG, Limbird LE (eds) ; Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 10th ed, New York, McGraw-Hill, 2001, pp 569-619, p 1957(Table) (Ⅲ)
  - 3) Peng PW, Sandler AN : A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. *Anesthesiology* 1999 ; 90 : 576-599 (Ⅲ)
  - 4) 横山和子：脊椎麻酔。診断と治療社 2000, pp 317-336 (Ⅲ)

- 5) Clotz MA, Nahata MC : Clinical uses of fentanyl, sufentanyl and alfentanyl. Clin Phar 1991 ; 10 : 581-593 (Ⅲ) 1
- 6) Shannon C, Jauniaux E, Gulbis B, et al: Placental transfer of fentanyl in early human pregnancy. Hum Reprod 1998; 13: 2317-20 (Ⅱ-c) 2
- 7) Morley-Forster PK, Reid DW, Vandeberghe H : A comparison of patient-controlled analgesia fentanyl and alfentanil for labour analgesia. Can J Anaesth 2000 ; 47 : 113-119 (Ⅱ-c) 3
- 8) Moises EC, de Barros Duarte L, de Carvalho Cavalli R, et al : Pharmacokinetics and transplacental distribution of fentanyl in epidural anesthesia for normal pregnant women. Eur J Clin Pharmacol 2005 ; 61 : 517-522 (Ⅱ-c) 4
- 9) Bader AM, Fragneto R, Terui K, et al : Maternal and neonatal fentanyl and bupivacaine concentrations after epidural infusion during labor. Anesth Analg 1995 ; 81 : 829-832 5
- 10) Leuschen MP, Wolf LJ, Rayburn WF : Fentanyl excretion in breast milk. Clin Pharm 1990 ; 9 : 336-337 (Ⅱ-c) 6
- 11) Nitsun M, Szokol JW, Saleh HJ, et al : Pharmacokinetics of midazolam, propofol, and fentanyl transfer to human breast milk. Clin Pharmacol Ther 2006 ; 79 : 549-557 (Ⅱ-c) 7
- 12) Dahlgren N, Messeter K : Treatment of stress response to laryngoscopy and intubation with fentanyl. Anaesthesia 1981 ; 36 : 1022-1026 (Ⅰ) 8
- 13) MacEwan AI, Smith C, Dyar O, et al : Isoflurane minimum alveolar concentration reduction by fentanyl. Anesthesiology 1993 ; 78 : 864-869 (Ⅰ) 9
- 14) Bailey PL, Egan TD, Stanley TH : Intravenous opioid anesthetics. In Miller RD (eds) ; Anesthesia, 5th ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, pp 273-376 (Ⅲ) 10
- 15) Wu CL : Acute postoperative pain. In Miller RD (eds) ; Miller's Anesthesia, 6th ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005, pp 2729-2762 (Ⅲ) 11
- 16) 小原瑞木, 澤村成史, 佐藤義明, 他 : 帝王切開に対する脊髄クモ膜下麻酔におけるフェンタニル添加の有効性. 麻酔 2003 ; 52 : 378-382 (Ⅰ) 12
- 17) Halonen PM, Paatero H, Hovorka J, et al : Comparison of two fentanyl doses to improve epidural anaesthesia with 0.5% bupivacaine for caesarean section. Acta Anaesthesiol Scand 1993 ; 37 : 774-779 (Ⅰ) 13
- 18) Palmer CM, Cork RC, Hays R, et al : The dose-response relation of intrathecal fentanyl for labor analgesia. Anesthesiology 1998 ; 88 : 355-361 (Ⅰ) 14
- 19) Stoeckel H, Schuttler J, Magnussen H, et al : Plasma fentanyl concentrations and the occurrence of respiratory depression in volunteers. Br J Anaesth 1982 ; 54 : 1087-1095 (Ⅱ-c) 15
- 20) 日本医薬品集 医療薬 2009 年版, じほう, 2008 (動物実験) 16
- 21) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ : Fentanyl, Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 545-547 (動物実験) 17
- 22) Smith CV, Rayburn WF, Allen KV, et al : Influence of intravenous fentanyl on fetal biophysical parameters during labor. J Matern Fetal Med 1996 ; 5 : 89-92 (Ⅰ) 18
- 23) Mardirosoff C, Dumont L, Boulvain M, et al : Fetal bradycardia due to intrathecal opioids for labour analgesia : a systematic review. Bjog 2002 ; 109 : 274-281 (Ⅰ) 19
- 24) Beilin Y, Bodian CA, Weiser J, et al : Effect of labor epidural analgesia with and without fentanyl on infant breast-feeding : a prospective, randomized, double-blind study. Anesthesiology 2005 ; 103 : 1211-1217 (Ⅰ) 20
- 25) Porter J, Bonello E, Reynolds F : Effect of epidural fentanyl on neonatal respiration. Anesthesiology 1998 ; 89 : 79-85 (Ⅰ) 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

**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)

●V 局所麻酔薬 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

ブピバカインは初めて臨床使用が可能になった長時間作用性局所麻酔薬であり、感覚神経と運動神経の分離麻酔が可能な局所麻酔薬として産科麻酔領域で広く使用されてきた。しかし予期せず血管内に投与されてしまった際の難治性の心毒性が問題とされており<sup>1)</sup>、またこの問題は、妊娠後期の患者において有意に多く起こるといわれている<sup>2)</sup>。同様の利点を持ち、安全性も高いロビバカイン、レボブピバカインが開発され、これらは妊婦での心毒性発生率増加の報告も少ない。本邦では現在、硬膜外麻酔にはロビバカインが広く用いられており、脊髄くも膜下麻酔が産科麻酔におけるブピバカインのおもな適応である。

**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ネルと結合し、透過性を低下させ、脱分極が起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  $pK_a$  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。

作用時間は長く、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。一般的に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  $3.5 \pm 2.0$  時間であり、新生児では 8.1 時間である。

$pK_a$  も他の局所麻酔薬よりも高く、臍静脈/母体静脈比 (UV/MV 比) は比較的低い。半減期 ( $T_{1/2}$ ) や血中濃度曲線下面積 (AUC) は妊婦でも非妊婦でも変わらないが、クリアランス (非妊婦  $24.4 \pm 2.5$  mL/min/kg、妊婦  $17.4 \pm 2.3$  mL/min/kg) や、最終排出相容積 ( $V_{db}$ )、定常状態分布容積 ( $V_{dss}$ ) は妊婦で低い<sup>2)</sup>。

血清中においては、アルブミンと  $\alpha_1$  グリコプロテインに結合する。母体血清中の  $\alpha_1$  グリコプロテインの 92%と結合するが、胎児血清中では 37%にしか及ばず、蛋白結合していない濃度の割合は、臍静脈の方が高いことが報告されている<sup>3)</sup>。

**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

(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(会陰ブロック等) ◆ 0.25%製剤、0.5%製剤

**3) 使用法**

妊婦の脊髄くも膜下麻酔においては、髄液の容量減少、脳脊髄圧の上昇、局所麻酔薬への感受性増加などのため、非妊婦と比較し 50～70%程度の使用量にて同程度の麻酔高が得られる。産科手術における対象臓器は、主として子宮と卵巣であり、神経支配領域として子宮頸部 S2～S4、子宮体部 Th10～L1、卵巣が T10～T11 であるため、脊髄くも膜下麻酔下の開腹手術においては T5 程度まで、経膈手術においては T10 程度までがブロックされていれば疼痛緩和が可能である。脊髄くも膜下麻酔と硬膜外麻酔の併用 (combined spinal and epidural anesthesia, CSE) は手術時間の延長や麻酔域の調節への対応も可能であり、術後鎮痛にも有用である。

なお、一般人に対する脊髄くも膜下麻酔における投与量に対する痛覚遮断は、次の表のとおりである。

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

(平均値±標準偏差)

## (1) 帝王切開

- ①脊髄くも膜下麻酔◆ L2～L5 の椎間より穿刺し、0.5%高比重プピバカイン 1.5～2.5 mL（硬膜外麻酔の併用時は 0.5%高比重または等比重プピバカイン 1.5～2.0mL）を投与する。このとき、胎児の血中濃度は、母体の濃度の 0.3 程度であり、母体の血中濃度が 1～1.5 μg/mL になるため、胎児血中濃度は 0.3～0.4 μg/mL 程度となる<sup>4)</sup>。
- ②硬膜外麻酔◆ L2～L3 または L3～L4 より穿刺し、カテーテルを頭側に 2～3 cm 挿入し、通常 0.5%プピバカイン 20～30 mL を少量分割投与する。
  - a) 運動神経遮断が起こる最低濃度は 0.26%程度という報告がある<sup>5)</sup>。
  - b) 局所麻酔薬の投与量を減らすためにフェンタニルなどのオピオイドを添加する方法が有効とされている<sup>6)</sup>。
  - c) また、帝王切開中に使用するにあたり子宮血管拡張を起こすことはないといわれている<sup>7)</sup>。

## (2) 無痛分娩

- ①硬膜外麻酔◆最も確立された方法であるが、作用発現が遅い。  
投与例) 0.0625～0.125%プピバカイン（フェンタニル 2 μg/mL 添加溶液）8～10 mL のボーラス投与後、疼痛に合わせ 4～6 mL を間欠的投与
- ②脊髄くも膜下麻酔+硬膜外麻酔◆作用発現が早く運動神経遮断が弱い<sup>8)</sup>が、痒みが増加する<sup>8)</sup>。  
投与例) 脊髄くも膜下に 0.5%高比重プピバカイン 0.4～0.5 mL、フェンタニル 20～25 μg、その後、持続硬膜外注入として 0.0625%プピバカイン（フェンタニル 2 μg/mL 添加溶液）8～12 mL/hr 投与

## (3) 頸管縫縮術

- ①脊髄くも膜下麻酔◆ 0.5%高比重プピバカイン 1.5～2.0 mL

## 4) 注意点

- (1) 心血管毒性◆プピバカインは、ロピバカインと同様に、ピペコロキシリジド構造を有しブチル基を側鎖として持つが、構造上不斉炭素有することで光学異性体（R 体と S 体）が存在し、プピバカインは R 体と S 体が 1:1 で合成されている。R 体は S 体に比べて麻酔効果が弱い<sup>9)</sup>が心臓に親和性が高く<sup>9)</sup>、房室ブロックや難治性心室性不整脈などを引き起こし死亡に至らしめることもある。妊娠動物で非妊娠動物より心筋の感受性が高いことや妊娠中のプロゲステロン濃度の上昇が不整脈誘発を増強させている可能性、硬膜外腔の血流増加による偶発的な局所麻酔薬の血管内注入の増加も指摘されている<sup>10)</sup>。S 体のみで合成されているロピバカインでは中枢神経系、心血管系への毒性が少ないことが、多く報告されている<sup>11)</sup>。
- (2) 胎児への影響◆子宮血流の変化や胎盤移行によって胎児に影響を及ぼす。子宮血流は母体の血圧、胎盤移行は蛋白結合率、胎児の pH、そして胎盤への取り込み (uptake) によって調節される。母体の薬物血中濃度が上昇すれば、それに比例して臍静脈の濃度も上昇し、胎児の pH が下がると母体から胎児への移行率が上昇する<sup>12)</sup> ことなどが知られている。臨床濃度の使用においては母体の低血圧の持続的な胎盤血流の減少によるもの以外、区域麻酔による胎児・新生児への影響はないといわれている。
- (3) 授乳への影響◆帝王切開時の硬膜外麻酔にプピバカインを使用した際、その代謝物を含め乳汁に分泌されるものの Apgar スコア、また新生児に対し何の合併症をもたらすことはなかったとされている<sup>13)</sup>。

## 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) Albright GA : Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 1979 ; 51 : 285-287 (III)
  - 2) Santos AC, Arthur GR, Lehning EJ, et al : Comparative pharmacokinetics of ropivacaine and bupivacaine in nonpregnant and pregnant ewes. *Anesth Analg* 1997 ; 85 : 87-93 (動物実験)
  - 3) Datta S, Camann W, Bader A, et al : Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of epidural ropivacaine versus bupivacaine for cesarean section. *Anesthesiology* 1995 ; 82 : 1346-1352 (I)
  - 4) Santos AC, Karpel B, Noble G : The placental transfer and fetal effects of levobupivacaine, racemic bupivacaine, and ropivacaine. *Anesthesiology* 1999 ; 90 : 1698-1703 (動物実験)
  - 5) Lacassie HJ, Habib AS, Lacassie HP, et al : Motor blocking minimum local anesthetic concentrations of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in labor. *Reg Anesth* 2007 ; 32 : 323-329 (I)
  - 6) Palmer CM, Van Maren G, Nogami WM, et al : Bupivacaine augments intrathecal fentanyl for labor analgesia. *Anesthesiology* 1999 ; 91 : 84-89 (I)
  - 7) Santos AC, Karpel B, Noble G : The placental transfer and fetal effects of levobupivacaine, racemic bupivacaine, and ropivacaine. *Anesthesiology* 1999 ; 90 : 1698-1703 (I)
  - 8) Collis RE, Davies DW, Aveling W : Randomised comparison of combined spinal-epidural and standard epidural analgesia in labor. *Lancet* 1995 ; 345 : 1413-1416 (I)
  - 9) Johnson RE, Cahana A, Olenick M, et al : A comparison of the placental transfer of ropivacaine versus bupivacaine. *Anesth Analg* 1999 ; 89 : 703-708 (I)
  - 10) Moller RA, Datta S, Fox J, et al : Effects of progesterone on the cardiac electrophysiologic action of bupivacaine and lidocaine.

|                                                                                                                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Anesthesiology 1992 ; 76 : 604-608 (動物実験)                                                                                                                                                                         | 1  |
| 11) Datta S, Camann W, Bader A, et al : Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of epidural ropivacaine versus bupivacaine for cesarean section. Anesthesiology 1995 ; 82 : 1346-1352 ( I ) | 2  |
| 12) Johnson RF, Herman NL, Johnson HV, et al : Effects of fetal pH on local anesthetic transfer across the human placenta. Anesthesiology 1996 ; 85 : 608-615 ( I )                                               | 3  |
| 13) Ortega D, Viviand X, Lorec AM, et al : Excretion of lidocaine and bupivacaine in breast milk following epidural anesthesia for cesarean delivery. Acta Anaesthesiol Scand 1999 ; 43 : 394-397 ( II-c)         | 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 |

**ブプレノルフィン塩酸塩** buprenorphine hydrochloride

(別名：塩酸ブプレノルフィン)

●II 鎮痛薬・拮抗薬の「ブプレノルフィン塩酸塩」の頁へ

●XI ペインの「ブプレノルフィン塩酸塩」の頁へ

**1) 薬理作用**

- (1) 作用機序 ◆ 中枢神経系の痛覚伝導系を抑制することにより鎮痛効果を発揮する。 $\mu$  オピオイド受容体には部分刺激薬として作用し、 $\kappa$  受容体には拮抗薬として作用する。
- (2) 薬効薬理 ◆ 中枢性鎮痛作用を示し、その鎮痛効果はモルヒネの約 33～40 倍ほどである。 $\mu$  受容体と親和性が高く、解離する半減期は 166 分である。そのために作用時間が約 10 時間と長い。一度作用が発現すればオピオイド受容体拮抗薬であるナロキソンを投与しても容易に拮抗されない<sup>1)</sup>。脂溶性が高いため、ほとんどの経路から吸収される。静注や坐剤投与の場合の作用部位は上位中枢神経が主体であり、硬膜外投与の場合は脊髄後角への作用と血行性に中枢神経に作用すると考えられる<sup>2)</sup>。鎮痛効果の持続時間がほぼ同等な硬膜外投与と静注の比較では、鎮静や呼吸抑制などの副作用は硬膜外投与した場合の方が少ない<sup>3)</sup>。0.15～1.2 mg を上限として(天井効果)明らかな呼吸抑制作用を示す。フェンタニルの呼吸抑制に対する拮抗作用は、ナロキソンとほぼ同等である<sup>4)</sup>。
- (3) 薬物動態
- ① 術後患者に 0.3 mg を静注および筋注すると、血漿中濃度の初期半減期は投与後、約 2 分であり、その後は緩慢に減少する。筋注では投与後 5 分に最高濃度に達し、以後約 2～3 時間の消失半減期で減少する。脂溶性が高く、受容体からの解離に時間を要するために鎮痛作用の持続時間が長いとされる<sup>5)</sup>。
- ② 正常妊婦の無痛分娩目的で、子宮口全開大近くに 0.1 mg を硬膜外投与した場合の母体静脈血中濃度は、約 6 分で最大 (0.83 ng/mL) となる。娩出児の臍帯静脈血中濃度についても母体への投与後 25 分で最大 (0.27 ng/mL) となる。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<sup>6)</sup>。
- ③ 主として肝臓で代謝され、グルクロン酸抱合体となる。主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であり、糞中への排泄率は約 70% で、残りは尿中へ排泄される。代謝産物のブプレノルフィン-3-グルクロニドとノルブプレノルフィンは、ブプレノルフィンに比べ、作用も受容体への親和性も弱い。

**2) 適 応**

- (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

**3) 用法**

本薬の特徴として耽溺性が弱く退薬症状の発症が少ない点があげられる。母体および新生児の退薬症状が出現しにくいために、麻酔中毒妊婦の管理に使用されることがある。妊娠中の麻酔中毒患者に対する治療目的で本薬 8～12 mg を舌下錠で分娩前の 15～16 週間用いた場合でも出生児の退薬症状は軽微であった<sup>4)</sup>。

- (1) 直腸内投与 ◆ 通常、成人には 1 回に 0.4 mg を直腸内に投与し、必要に応じて 8～12 時間ごとに追加投与する。ただし、術直後の激しい疼痛にはブプレノルフィンの注射剤を投与し、その後、必要に応じて坐剤を投与する。
- (2) 注 射
- ① 術後鎮痛 ◆ 1 回に 0.2～0.3 mg (4～6  $\mu$ g/kg) を筋注する。必要に応じて 6～8 時間ごとに追加する。心筋梗塞症に対しては、1 回 0.2 mg を緩徐に静注する。症状に応じて適宜増減する。
- ② 麻酔の補助<sup>7)</sup>
- a) 静 注 ◆ 通常成人には 0.2～0.4 mg (4～8  $\mu$ g/kg) を麻酔導入時に緩徐に静注する。投与量は、患者の症状、麻酔法、手術内容、手術時間、併用薬などに応じて決定する。
- b) 脊髄くも膜下 ◆ 帝王切開術で、0.75% の高比重ブピバカイン 3 mL に対し 0.045 mg 添加した場合、術後の鎮痛効果が 7 時間得られる<sup>8)</sup>。
- ③ 分娩時鎮痛 ◆ 0.1～0.2 mg 静注、筋注または硬膜外投与
- (3) 硬膜外投与 ◆ 通常、成人には 0.1～0.15 mg (2～3  $\mu$ g/kg) を麻酔導入後または手術中に投与する。持続投与には 0.017 mg/hr (約 0.4 mg/day) ほどの用量を用いる<sup>9)</sup>。モルヒネ同様、ブピバカインやロピバカインなどの局所麻酔薬との併用も可能である。

## 4) 注意点

(1) 禁忌<sup>10)</sup>

- ①既往に本剤に対する過敏症のある患者<sup>11)</sup>
- ②重篤な呼吸抑制状態および肺機能障害のある患者
- ③重篤な肝機能障害のある患者
- ④頭部傷害、脳に病変のある場合で、意識混濁が危惧される患者
- ⑤頭蓋内圧上昇の患者

(2) 副作用<sup>10)</sup>

- ①薬物依存を生じることがある。
- ②オピオイド拮抗作用を有するため、禁断症状が出現する可能性がある。
- ③呼吸系副作用◆呼吸抑制、呼吸困難を生じさせる可能性がある。
- ④循環系副作用◆血圧低下を生じさせる可能性がある。
- ⑤中枢神経系副作用
  - a)錯乱、譫妄を生じることがある。
  - b)頭蓋内圧を上昇させる可能性がある。
  - c)眠気、眩暈、ふらつきを生じさせる可能性がある。このため、日帰り麻酔患者では、当日の自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させない。
- ⑥その他副作用
  - a)嘔気・嘔吐を生じさせる。
  - b)肝・腎障害により、本薬の効果が遷延する可能性がある。

## (3) 併用注意

- ①拮抗性鎮痛薬◆本薬の作用が増強する可能性がある。
- ②鎮静薬◆本薬の作用が増強する可能性がある。
- ③モルヒネ◆本薬の作用が増強する可能性がある。
- ④MAO阻害剤◆機序は不明であるが、MAO阻害剤併用により、本薬の作用が増強する可能性がある。

## (4) 妊産婦、授乳婦等

- ①動物実験で催奇性のないことが報告されている<sup>12)</sup>。しかし本薬は脂溶性が高く、胎盤を容易に移行するため、胎児に対して有害となりうる<sup>13)</sup>。他のオピオイドに比べ、オピオイド受容体への結合度が高く作用が遷延する点に注意が必要である。
- ②正常妊婦の無痛分娩目的で、子宮口全開大近くに0.1mgを硬膜外投与した場合の母体静脈血中濃度は、約6分で最大(0.83ng/mL)となる。娩出児の臍帯静脈血中濃度についても母体への投与後25分で最大(0.27ng/mL)となる。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<sup>14)</sup>。
- ③副作用として、嘔吐の頻度が高い点があげられる。
  - a)帝王切開中に0.3mgを硬膜外投与した場合の嘔吐の頻度は、モルヒネ3mgおよびフェンタニル75μgを硬膜外投与した場合より高い<sup>16)</sup>。
  - b)帝王切開術後の自己疼痛管理法(PCA)でのフェンタニルとの比較では、両者に鎮痛効果に差がないものの、本薬の方が嘔吐する頻度が高い<sup>16)</sup>。
- ④帝王切開術後に0.2mg/dayを3日間にわたり母体に持続硬膜外投与した場合、新生児の母乳総飲量、体重増加が少なかった<sup>17)</sup>。現時点では本薬の乳汁中への移行の程度は明らかではなく、新生児への影響に注意を必要とする。
- ⑤母体に使用する場合は胎児に副作用が及ぶ可能性があることを念頭におき、必要最小限としなければならない。投与する際は母体の呼吸抑制や胎児機能不全に対する監視が必要である。また分娩時に使用する場合は、新生児の中枢神経抑制に対処できる準備が必要である。
- 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。

## 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) Gutstein HB, Akil H : Opioid analgesics. In Hardman JG, Limbird LE, (eds). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York : McGraw-Hill ; 2001, pp569-619 (Ⅲ)
  - 2) 花岡一雄：硬膜外麻酔の鎮痛機序。臨床麻酔 1984 ; 8 : 548-554 (Ⅲ)
  - 3) 松永万鶴子, 檀健二郎, 比嘉和夫, 他 : 開腹術後痛に対するプレノルフィンの静注と硬膜外投与の比較。麻酔 1984 ; 33 : 995-1002 (Ⅰ)
  - 4) Boysen K, Hertel S, Chraemmer-Jorgensen B, et al : Buprenorphine antagonism of ventilatory depression following fentanyl an-

- aesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988 ; 32 : 490-492 ( I ) 1
- 5) Johnson RE, Fudala PJ, Payne R : Buprenorphine : considerations for pain management. *J Pain Symptom Manage* 2005 ; 29 : 297-326 ( III ) 2
- 6) 内藤博之 : プレノルフィンの血中濃度に関する研究. *麻酔* 1988 ; 37 : 1180-1191 ( II-b ) 3
- 7) Obel D, Hansen LK, Huttel MS, et al : Buprenorphine-supplemented anaesthesia. Influence of dose on duration of analgesia after cholecystectomy. *Br J Anaesth* 1985 ; 57 : 271-274 ( II-c ) 4
- 8) Celleno D, Capogna G : Spinal buprenorphine for postoperative analgesia after caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989 ; 33 : 236-238 ( I ) 5
- 9) Wajima Z, Shitara T, Ishikawa G, et al : Analgesia after upper abdominal surgery using extradural administration of a fixed dose of buprenorphine in combination with lignocaine given at two infusion rates : a comparative study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997 ; 41 : 1061-1065 ( II-b ) 6
- 10) Bullingham RE, McQuay HJ, Moore A, et al : Buprenorphine kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1980 ; 28 : 667-672 ( II-b ) 7
- 11) Thammakumpee G, Sumpatanukule P : Noncardiogenic pulmonary edema induced by sublingual buprenorphine. *Chest* 1994 ; 106 : 306-308 ( III ) 8
- 12) 板橋正文, 相原治幸, 三内貞子, 他 : プレノルフィン坐剤の毒性試験(第 2 報)ウサギにおける器官形成期直腸内投与試験. *基礎と臨床* 1988 ; 14 : 4575-4583 (動物実験) 9
- 13) Buprenex. In *Physicians' desk reference*, Thomson Medical Economics, pp2918-2919 ( III ) 10
- 14) 内藤博之 : プレノルフィンの血中濃度に関する研究. *麻酔* 1988 ; 37 : 1180-1191 ( II-b ) 11
- 15) Celleno D, Capogna G, Sebastiani M, et al : Epidural analgesia during and after cesarean delivery. Comparison of five opioids. *Reg Anesth* 1991 ; 16 : 79-83 ( I ) 12
- 16) Cohen S, Amar D, Pantuck CB, et al : Epidural patientcontrolled analgesia after cesarean section : buprenorphine-0.015% bupivacaine with epinephrine versus fentanyl-0.015% bupivacaine with and without epinephrine. *Anesth Analg* 1992 ; 74 : 226-230 ( I ) 13
- 17) Hirose M, Hosokawa T, Tanaka Y : Extradural buprenorphine suppresses breast feeding after caesarean section. *Br J Anaesth* 1997 ; 79 : 120-121 ( I ) 14

# プロポフォール propofol

●Ⅲ 静脈関連薬の「プロポフォール」の頁へ ●Ⅹ 小児麻酔薬の「プロポフォール」の頁へ

## 1) 薬理作用

- (1) 作用機序◆プロポフォールは広く中枢神経に抑制的に働く。GABA<sub>A</sub> 受容体を賦活し、N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体を抑制し、カルシウムイオンチャネルのカルシウム流入を修飾することが知られている。麻酔作用の発現には特に中枢神経における GABA<sub>A</sub> 受容体への関与が重要と考えられている。GABA<sub>A</sub> 受容体は  $\alpha$  サブユニット 2 個と、 $\beta$  サブユニット 2 個、 $\gamma$  サブユニット 1 個の 5 量体で構成され、GABA の結合部位は  $\alpha_1$  と  $\beta_2$  にまたがって存在し、プロポフォールはそこに作用してイオンチャネルを開口させ、Cl<sup>-</sup> 流入を促進して抑制性後シナプス電位を生じさせて催眠を誘導する<sup>1)</sup>。

## (2) 薬効

催眠作用、鎮静作用、抗不安作用がある。鎮痛作用はない。

- ①脳代謝・脳循環◆プロポフォール投与により、脳代謝は用量依存性に低下する。直接の脳血管収縮作用、および脳代謝の抑制により脳血流量は減少する。脳血流の自己調節能、二酸化炭素反応性は保たれる。抗痙攣作用を有するが、麻酔導入時や覚醒時に痙攣発作様の体動がみられたとの報告もある<sup>2)</sup>。

- ②呼吸器系◆呼吸抑制は著明であり、麻薬の併用により増強される。頸動脈小体の化学受容体の反応については、低酸素血症および高二酸化炭素血症のいずれも抑制する。咽喉頭反射の抑制作用があり、ラリンジアルマスクの挿入は、チオペンタールを用いた場合よりも容易である。気管支平滑筋に対しては、用量依存性に拡張作用があり、この作用は  $\beta$  受容体、アセチルコリン受容体を介さない。

- ③心・血管系◆心拍出量の減少と体血管抵抗の低下を伴い、血圧は低下する。

- ④肝・腎系◆これまでにプロポフォールによる肝腎障害の報告はない。プロポフォール麻酔中は尿中への尿酸の排泄が増加し、変色(白色、ピンク色)尿の原因となる<sup>3)</sup>。

a) 肝硬変患者と正常肝機能患者にプロポフォールを投与した研究では、薬物動態に差は認められていない<sup>4)</sup>。

b) 腎障害のある患者も正常腎機能患者と差は認められない<sup>5)</sup>。

- ⑤その他◆ヒスタミン遊離作用は認められない。まれではあるがアナフィラキシーの発症の報告がある。悪性高熱誘発作用はないとされる。脱分極性、非脱分極性の筋弛緩薬の作用を増強しない。また、低用量で制吐作用があり、術後の嘔気・嘔吐を抑制する。

- (3) 薬物動態◆プロポフォールの薬物動態は、3 コンパートメントモデルにより説明される。作用発現、作用持続時間ともに短く、分布半減期は 2~8 分である。ミダゾラム、チオペンタールと比較して context-sensitive half-time (持続静注の中止後、血中濃度が半分になる時間)は投与時間による影響が少ない。

大部分が肝でグルクロン酸あるいは硫酸抱合を受け、腎より排泄される。代謝産物は活性を持たない。1%以下が未変化のまま尿中に、2%が糞便中に排泄される。

## (4) 産科領域における薬物動態

- ①帝王切開術を受ける妊婦と非妊娠女性との比較でプロポフォールの排泄半減期(妊婦 81.27±18.87 分 vs. 非妊娠女性 99.45±29.40 分)、定常状態の分布容量  $V_{ss}$  (2.66±0.63 L/kg vs. 3.36±1.87 L/kg) に差がなかったが、全身クリアランスでは妊婦で有意に増加している(39.32±8.07 mL/min/kg vs. 29.40±8.72 mL/min/kg)という結果が得られた<sup>6)</sup>。

- ②子宮胎盤血流はプロポフォール投与により変化しない<sup>7)</sup>。子宮筋への影響については、臨床で投与されるレベルの血中濃度では子宮筋収縮に影響を与えないが、より高濃度では抑制が見られる<sup>8)</sup>。臨床で子宮収縮を抑制した報告はみられない。

- ③妊娠初期(妊娠 6~12 週)の妊婦と非妊娠女性との比較で意識消失に必要なプロポフォールの血清濃度  $C_{50}$  には差がなかった(2.0±0.2 µg/mL vs. 2.1±0.2 µg/mL)<sup>9)</sup>。

## 2) 適応

- (1) 帝王切開に対する全身麻酔の導入および維持  
(2) 子宮内容除去術など、帝王切開以外の産婦人科手術に対する全身麻酔の導入および維持  
(3) 妊娠中および産褥期の産科以外の手術に対する麻酔  
(4) 集中治療における人工呼吸中の鎮静

## 3) 使用法

プロポフォールの投与方法として定用量投与方法以外に、TCI 機能を用いた投与方法がある。

TCI (target-controlled infusion) とは、薬物動態モデルを用いて輸液ポンプの投与速度を調節し、血中薬物濃度を望んだ値にコントロールする方法である。従来、投与量で調節していた静脈麻酔を、麻酔深度を目標とする濃度で調節でき、吸入麻酔薬における気化器の使用に相当する技術といえる。TCI を用いることでプロポフォールの深度をより簡単に、すみやかに調節できる。就眠時の

効果部位濃度から患者のプロポフォールに対する感受性を評価したり、投与を中止した後も予測濃度が計算されるため覚醒を予測することができる。ただし、従来の投与方法と同様に患者の血圧、心拍数などの全身状態、脳波モニタなどを参考に目標血中濃度を設定し、患者の状態に応じて適宜調節する。TCIの詳細は、Ⅲ. 静脈麻酔薬の項を参照のこと。

#### (1) 帝王切開術における全身麻酔の導入および維持

①導入◆2.0~2.5mg/kgを静注する。

②維持◆胎児娩出までは6mg/kg/hrの投与速度を超えない範囲で投与する。鎮痛薬や他の麻酔薬と併用して適切な麻酔深度が得られるよう患者の全身状態を観察しながら投与することが望ましい。

(2) 子宮内容除去術、など帝王切開以外の産科手術に対する全身麻酔の導入および維持◆導入、維持ともに通常の全身麻酔時の使用法に準ずる。

(3) 妊娠中および産褥期の産科以外の手術の麻酔◆導入、維持ともに通常の全身麻酔時の使用法に準ずる。

(4) 集中治療における人工呼吸中の鎮静◆通常の成人の使用法に準ずる。疾患の種類、症状の程度を考慮し、必要とする鎮静深度に応じて投与速度を増減する。

### 4) 注意点

#### (1) 基本的注意点

①原則としてあらかじめ絶食させておくこと。

②投与後に無呼吸と血圧低下があらわれることがあるため、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう準備しておくこと。

③麻酔開始より患者が完全に覚醒するまで、麻酔技術に熟練した医師が、専任で患者の全身状態を注意深く監視すること。

④投与中は気道を確保し、血圧の変動に注意して呼吸・循環に対する観察・対応を怠らないこと。

⑤投与中は、適切な麻酔または鎮静深度が得られるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を調節すること。

⑥麻酔の深度は手術、検査に必要な最低の深さにとどめること。

⑦プロポフォール製剤は防腐剤を含んでおらず、また脂肪乳剤であるため、汚染されると細菌が増殖し、重篤な感染症が起こることがある。開封後は、無菌的に取り扱い直ちに使用を開始する。1アンプル、1バイアルあるいは1プレフィルドシリンジ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手術終了時あるいは投与開始12時間後のいずれか早い時点で廃棄する。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。

⑧ポリカーボネート製の三方活栓からプロポフォールを持続静注していた際に、三方活栓が破損したという報告がある。ポリカーボネートは脂肪乳剤により劣化しやすく、締め付けの際にクラックが生じる可能性があり、注意が必要である。また、可能であれば脂肪乳剤対応の三方活栓を使用する。

⑨注入時に血管痛があり、麻酔導入に使用する際は何かの対策が望まれる。血管痛を軽減するには、太い静脈を使用すること、手背静脈を避けること、溶媒に長鎖脂肪乳剤と中鎖脂肪乳剤を混合したものを使用すること、レミフェンタニルやフェンタニルなどのオピオイドの前投与、リドカイン(20mg)の前投与や混合注入、リドカイン貼付剤の使用、ケタミン(0.2~0.5mg/kg)の前投与、プロポフォールの冷却などが報告されており、一定の効果があるとされるが単独で完全な方法はない。プロポフォール製剤へのリドカインの混合注入は、プロポフォールの乳剤の安定性を損なって乳剤の粒子径が増大し、脂肪塞栓の危険性があることが報告されている<sup>10)</sup>。

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。

#### (2) 禁忌

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◆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。

(3) 慎重投与◆ASA分類Ⅲ、Ⅳの患者、循環器障害のある患者では、無呼吸、低血圧、徐脈などの呼吸・循環抑制が起こる可能性がある。少量を緩徐に投与する。

#### (4) 副作用

①低血圧、アナフィラキシー様症状、気管支痙攣、舌根沈下、一過性無呼吸、重篤な徐脈などが報告されている。

②プロポフォールはアルキルフェノールに分類され、フェノール核とジソプロピル基を有している。フェノール核は化粧品に、ジソプロピル基は皮膚科薬物に多く含まれており、これらの物質に感作されているとアナフィラキシー様症状を起こす可能性がある。また、卵アレルギー患者でアナフィラキシーショックを呈したという報告がある。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<sup>11)</sup>。

③徐脈性不整脈の報告は散見され、その機序として交感神経系の抑制が考えられている<sup>12)</sup>。必要に応じてアトロピンが使用できるよう準備しておくことが望ましい。

④副作用で注目されているのは、プロポフォール症候群(propofol infusion syndrome: PRIS)である<sup>13)</sup>。臨床症状としては代謝性アシドーシス、横紋筋融解、高カリウム血症、急性心不全を伴う心筋症などがある。当初小児で報告されたが、その後成人例も報

告されている。これまでの研究からミトコンドリアの障害により遊離脂肪酸代謝不全を来して発症すると考えられている。発症の要因として大量のプロポフォールの長期間使用がある。人工呼吸中の使用で特に、痙攣抑制や頭蓋内圧低下目的で使用されている際に問題となる。

#### (5) 産科領域における注意点

- ①循環動態・呼吸状態◆血圧低下(用量依存性)・心拍出量、1回拍出量、体血管抵抗も減少する。無呼吸、呼吸抑制があらわれることがある。スキサメトニウムとの併用で母体に高度な徐脈が発生したとの報告がある<sup>14)</sup>。循環血液量が低下している場合には、呼吸循環抑制が強くなりやすいので投与量に注意する。
- ②催奇形性◆催奇形性は動物実験および臨床経験からは認められていないが、妊娠初期(特に器官形成期)の投与は避けることが望ましい。動物実験でプロポフォールを投与した結果、胎児、出生児への影響はみられなかったが、ラットにおいて *in vitro* で GABA 作動性ニューロンの発達を阻害した<sup>15)</sup>。
- ③胎児への移行◆帝王切開時の胎児への移行に関して、麻酔導入薬としてプロポフォール 2.8 mg/kg とチオペンタール 5 mg/kg を比較した研究ではプロポフォールの方が、出生 1 時間後の新生児の抑制が強かったと報告されている<sup>16)</sup>。また、プロポフォール 2 mg/kg で導入した後、麻酔維持を、A) プロポフォール 6 mg/kg/hr + 50%重酸化窒素、B) プロポフォール 9 mg/kg/hr + 100%酸素、C) チオペンタール 4 mg/kg + 50%重酸化窒素、の 3 群間の比較では、プロポフォール 9 mg/kg/hr で投与した場合に新生児の抑制がみられた<sup>17)</sup>。現時点ではこれまでに安全に投与可能であった 2.5 mg/kg および 6 mg/kg/hr を超えない範囲で投与することが望ましい。持続投与する場合、プロポフォールの臍帯静脈血中濃度は導入～娩出時間が長くなると上昇するので、娩出までの時間がかかる場合は慎重に投与する必要がある。新生児の抑制に対応できない状況では使用してはならない。また、胎児機能不全や胎児の未熟性が予想される状況での使用に関しては評価した報告がないため、新生児の抑制に対してより注意深い対応が必要である。
- ④母乳への移行◆プロポフォールを投与した妊婦で乳汁への移行が確認されており、初乳における乳汁中プロポフォール濃度は血中濃度とほぼ等しい<sup>18)</sup>。授乳に関しては、母乳移行性はあるもののその濃度は低く、胎盤を介した移行に比べると無視できる範囲である。新生児の授乳に有害となる証拠はない<sup>19)</sup>。

#### 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) 小田切徹太郎：麻酔薬の作用機序。麻酔 2007；56 増刊：S1-S5 (Ⅲ)
- 2) Walder B, tramer MR, Seck M : Seizure-like phenomena and propofol. Neurology 2002；58：1327-1332 (Ⅲ)
- 3) 朝日丈尚, 増田 明, 伊藤祐輔, 他：プロポフォール麻酔における尿中尿酸排泄。臨床麻酔 1997；21：209-211 (Ⅱ-c)
- 4) Servin F, Cockshott ID, Farintti R, et al : Pharmacokinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis. Br J Anaesth 1990；65：177-183 (Ⅱ-b)
- 5) Ickx B, Cockshott ID, Barvais L, et al : Propofol infusion for induction and maintenance of anaesthesia in patients with end-stage renal disease. Br J Anaesth 1998；81：854-860 (Ⅱ-b)
- 6) Gin T, Gregory MA, Chan K, et al : Pharmacokinetics of propofol in women undergoing elective Caesarean section. Br J Anaesth 1990；64：148-153 (Ⅲ)
- 7) Alon E, Ball RH, Gille MH, et al : Effects of propofol and thiopental on maternal and fetal cardiovascular and acid-based variables in the pregnant ewe. Anesthesiology 1993；78：562-576 (動物実験) (Ⅰ)
- 8) Shin YK, Kim YD, Collea JV : The effect of propofol on isolated human pregnant uterine muscle. Anesthesiology 1998；89：105-109 (Ⅲ)
- 9) Higuchi H, Adachi Y, Arimura S, et al : Early pregnancy does not reduce the C(50) of propofol for loss of consciousness. Anesth Analg 2001；93：1565-1569 (Ⅱ-b)
- 10) 櫻井行一, 館岡一芳, 河本瑞穂, 他：リドカイン混合によるプロポフォールの性状変化の検討。日臨麻会誌 2004；24：177-181 (基礎研究)
- 11) Murphy A, Student M, Campbell DE et al : Allergic reactions to propofol in egg-allergic children. Anesth Analg 2011；113：140-144 (Ⅱ-b)
- 12) Deutschman DS, Harris AP, Fleisher LA : Changes in heart rate variability under propofol anesthesia. A possible explanation for propofol-induced bradycardia. Anesth Analg 1994；79：373-377 (Ⅰ)
- 13) Wysowski DK, Pollock ML : Reports of death with use of propofol (Diprivan) for nonprocedural (long-term) sedation and literature review. Anesthesiology 2006；105：1047-1051 (Ⅱ-c)
- 14) Baraka AS : Severe bradycardia following propofol-suxamethonium sequence. Br J Anaesth 1988；61：482-483 (Ⅲ)
- 15) Honegger P, Matthieu JM : Selective toxicity of the general anesthetic propofol for GABAergic neurons in rat brain cell cultures. J Neurosci Res 1996；45：631-636 (動物実験) (Ⅲ)
- 16) Celleno D, Capogna G, Tomassetti M, et al : Neurobehavioral effects of propofol on the neonate following elective caesarean section. Br J Anaesth 1989；62：649-654 (Ⅰ)
- 17) Gregory MA, Gin T, Yau G, et al : Propofol infusion anaesthesia for caesarean section. Can J Anaesth 1990；37：514-520 (Ⅰ)
- 18) Dailland P, Cockshott ID, Lirzin JD, et al : Intravenous propofol during cesarean section : placental transfer, concentrations in breast milk, and neonatal effects. A preliminary study. Anesthesiology 1989；71：827-834 (Ⅰ)
- 19) Spigset O : Anaesthetic agents and excretion in breast milk. Acta Anaesthesiol Scand；1994；38：94-103 (Ⅲ)

**ベクロニウム臭化物** vecuronium bromide (別名: 臭化ベクロニウム)

●VI 筋弛緩薬・拮抗薬の「ベクロニウム臭化物」の頁へ

●X 小児麻酔薬の「ベクロニウム臭化物」の頁へ

**1) 薬理作用**

- (1) **作用機序**◆正常の筋肉は、アセチルコリン分子が神経筋接合部位に存在する Ach 受容体に結合して収縮する。アセチルコリン受容体は 5 つのサブユニットから構成され、成熟した受容体は 2 箇所 Ach やベクロニウムに親和性が高い部分が存在する。この受容体は毎分生産され、その寿命は 1~2 週間である<sup>1)</sup>。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 Ach と競合し、正常の収縮を阻害する。

筋弛緩状態からの回復には 2 つの方法がある。1 つは、アセチルコリン分子の絶対数をベクロニウムより多くすることである。これは、コリンエステラーゼを阻害することで実現するが、神経筋接合部で放出されるアセチルコリンには限りがあるので多量にベクロニウムが存在する場合には十分な回復は期待できない。もう 1 つは、代謝あるいは再分布によってベクロニウムの濃度が低下して筋力が回復するのを待つ。ベクロニウムは代謝が遅く、神経筋接合部から主として肝へ再分布することで濃度が低下する。

神経筋接合部の特性として、いわゆる白筋と赤筋ではベクロニウムの感受性が異なる。また、筋肉量が受容体数と比例するので、これが薬物必要量に影響する。

ステロイド系非脱分極性筋弛緩薬の多くは、陽性に荷電している窒素原子を含む第 4 級アンモニウム基がそのステロイド核の両端に結合しており、この 2 つの第 4 級アンモニウム基が骨格筋の神経筋接合部の陰性に荷電したニコチン受容体と結合することにより、アセチルコリンと受容体との結合が阻害されるため、脱分極が抑制されて筋弛緩を生ずる<sup>2)</sup>。ベクロニウムでは、バンクロニウムの一方の第 4 級アンモニウム基が脱メチル化されて荷電していない第 3 級アンモニウム基となっているが、生理的 pH では、この第 3 級アンモニウム基が荷電して、第 4 級アンモニウム基と同様に筋弛緩作用を発現すると考えられている。

- (2) **薬効**◆骨格筋の筋弛緩作用を持つ。

①本邦における多施設協同研究の結果<sup>3)</sup>(ただし、大部分で気管挿管時にスキサメニウムを使用した後)では、成人の ED<sub>50</sub> および ED<sub>90</sub> は、ハロタン麻酔下で 0.016mg/kg および 0.029mg/kg である。

②以前一部の筋弛緩薬に見られた迷走神経遮断作用や交感神経刺激作用はなく、また、ヒスタミン遊離作用も臨床使用量ではみられない。単独使用では血圧および心拍数の増加は認められないが、オピオイドとの併用により徐脈となる傾向がある。

- (3) **薬物動態**◆ベクロニウムを静注後、血中濃度はバンクロニウムに比べて短時間で消失し、その分布半減期は約 2~3 分、排泄半減期は 30 分、分布容量およびクリアランスは 120~200mL/kg および 3~5mL/kg/min 前後の報告が多い<sup>4)</sup>。24 時間以内に投与量の約 30% が尿中に排泄され、その約 10% が 3α-脱アセチル体であり、胆汁中には 40~50% が排泄され、その約 5% が 3α-脱アセチル体であった<sup>5)</sup>。この 3α-脱アセチル体は、ベクロニウムの 80% の筋弛緩作用を有し、クリアランスが小さく排泄半減期が長い。通常の麻酔中の使用量では血中濃度が上昇することはまれである。しかし、ICU において腎不全を合併した患者の呼吸管理を目的に長期に使用した場合に、蓄積して筋弛緩作用が遷延する可能性が報告されている<sup>6)</sup>。

- (4) **妊婦における薬物動態および薬力学**◆妊婦においては非妊婦とベクロニウムの薬物動態および薬力学に差が見られる。ベクロニウムを投与したときの分布枯閑はほぼ同等であるが、排泄半減期は非妊婦より短く、クリアランスが大きい傾向にある。ベクロニウム 0.1mg/kg を用いた場合の作用発現時間も、非妊婦の 228 秒に対して妊婦では 125 秒と早い<sup>7)</sup>。しかし一方で臨床的な作用時間は長い。この詳細な機序は不明であるが、神経筋接合部での感受性、妊娠に伴う蛋白結合率の差、妊娠体重で投与することの影響などが示唆されている。また娩出前のリン酸マグネシウム使用症例では相乗作用があることに注意する必要がある。

**2) 適応**

- (1) 麻酔時の筋弛緩、気管挿管時の筋弛緩

**3) 使用法**

通常は初回 0.08~0.1mg/kg を静注し、必要に応じて 0.02~0.04mg/kg を追加投与する。帝王切開術においても同様でよい。筋攣縮とそれに伴う胃内圧の上昇を避けるため、スキサメニウム投与前に少量のベクロニウムを投与することを勧めている人もいる。この概念は広く認められている訳ではない。反対者はスキサメニウム投与前にベクロニウムを用いない。その理由は、(1)妊婦はスキサメニウム投与後めったに筋攣縮を起こさない、(2)胃内圧の上昇は、スキサメニウムを投与しても常に起こるとは限らないし、上昇が予想つかない、(3)スキサメニウムは胃内圧の上昇とともに食道下部括約筋の圧を上昇させる傾向にあるため、防御圧としては本質的に変わらない、(4)スキサメニウムの投与の前にベクロニウムを用いると、スキサメニウムの効果が減少し、挿管状態が悪くなる可能性がある、(5)スキサメニウム投与後の筋肉痛は、帝王切開術後は非妊婦と比較して、それほど著しくはない。

急速導入時の作用発現時間を速めるために、priming principle 法 (0.01mg/kg 程度の priming dose 静注の 3~6 分後に intubation dose として 0.1~0.11mg/kg を静注) による投与法は妊婦では勧められない。一般成人では呼吸に影響を及ぼさない

primary dose でも、妊婦では呼吸苦、低酸素血症を起こす可能性があるからである。

心筋は洞細胞の調律に従って収縮するので、直接ベクロニウムがこれを阻害することはない。しかし、アセチルコリンは副交感神経の伝達物質でもあるため、この濃度が高くなると副交感神経優位の状態を惹起するので、ネオスチグミン等のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬によるリバースを行うときに徐脈の予防目的でアトロピン等を投与する際、その量や時期に配慮が必要である。

溶解後は速やかに使用する。チオペンタールやチアミール等の塩基性薬剤と混合すると沈殿を生じるので、注入時に混合しない。

#### 4) 注意点

##### (1) 基本的注意点

- ① 本薬は呼吸筋の能力低下を起こすので、自発呼吸が回復するまで人工呼吸を行う。
- ② 本薬の筋弛緩効果を拮抗させるためには、抗コリンエステラーゼ薬およびアトロピンを静注する。この場合、筋弛緩モニターによる回復あるいは自発呼吸の発現を確認した後に投与する。
- ③ スキサメトニウムで過去のアナフィラキシー反応が生じた患者では、ベクロニウムによっても同様にアナフィラキシー反応が生じる可能性があるので注意する。
- ④ 筋弛緩効果の残存による呼吸抑制、誤嚥等の合併症の防止のため、患者の筋弛緩が十分回復したことを確認した後に抜管する。

##### (2) 産科領域における注意点

- ① 添付文書には、妊娠中の投与に関する安全性が未確立のため、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与が禁忌とある。しかし、全身麻酔での帝王切開術における安全性を示した報告もある<sup>8~11)</sup>。
- ② 本薬の臍帯血/母体血濃度比は 0.06~0.14 である<sup>8~11)</sup>、ベクロニウムの胎盤通過性はバンクロニウムよりも低いと考えられる<sup>9)</sup>。またアプガースコアと新生児のその後の臨床経過に問題がなかった<sup>8)</sup>ことから、ベクロニウムは帝王切開術の麻酔導入において安全に使用しうると考えられる。
- ③ 硫酸マグネシウムは切迫早産の予防/治療および子癇の治療薬・子癇発作の予防薬として用いられるが、運動神経終末のアセチルコリン放出を抑制し、平滑筋の弛緩作用を増強する。また NMDA 受容体のアンタゴニスト作用も持つため、硫酸マグネシウムを使用中の患者ではベクロニウムの投与量を減じる必要がある<sup>12,13)</sup>。

##### (3) 相互作用

##### ① 筋弛緩薬間の相互作用<sup>14)</sup>

スキサメトニウムと本薬を併用すると、通常は両者の筋弛緩作用は拮抗する。例えば、スキサメトニウムの筋攣縮の予防のために、ベクロニウムを少量前投与した後、スキサメトニウムを投与するとその作用が減弱する。一方、挿管量のスキサメトニウム投与してその効果が消失した直後にベクロニウムを投与すると、逆にベクロニウムの筋弛緩作用が増強する。

したがって、手術の終了間際に一時的にベクロニウムの筋弛緩効果を増強したい場合、ベクロニウムの筋弛緩作用が残っている時点でスキサメトニウムを追加することは、両者の相互作用やその後に投与する抗コリンエステラーゼ薬の効果の予測がつきにくい

ため、一般的に勧められない。

##### ② ベクロニウムの筋弛緩作用に影響を及ぼす薬物・因子

- a) 吸入麻酔薬(主としてニコチン受容体に抑制的に作用して薬力学的に増強)
- b) 局所麻酔薬(神経終末からのアセチルコリン分泌を抑制および運動終板の興奮性を抑制して薬力学的に増強、硬膜外腔投与でも増強作用が報告)
- c) 抗生物質(ペニシリン系およびセファロスポリン系以外の薬物で薬力学的に増強、アミノグリコシド系薬物では神経終末からのアセチルコリン分泌を抑制)
- d) 低体温(ベクロニウムのクリアランスを低下させて、薬物動態学的に増強、薬力学的には不明)
- e) マグネシウム製剤(神経終末からのアセチルコリン分泌を抑制し、薬力学的に増強)
- f) 抗痙攣薬(カルマゼピン、フェニトイン長期服用でベクロニウムのクリアランスを上昇させて薬物動態学的に減弱)
- g) 高体温(ベクロニウムのクリアランスを上昇させて、薬物動態学的に減弱)
- h) その他、リチウム塩製剤、フロセミド、キニジン等の抗不整脈薬、アシドーシス、低カリウム血症等でも薬力学的に増強することが報告されている。

##### (4) 禁 忌 ◆ 本薬の成分や臭化物に対して過敏症の既往歴のある患者には禁忌である。

##### (5) 副作用 ◆ まれではあるがアナフィラキシー様症状を起こすことがある。気管支痙攣、血圧低下、頻脈、全身発赤等が認められた場合は、直ちに投与を中止し適切な処置を行う。

##### (6) 肝腎疾患患者 ◆ ベクロニウムは、おもに胆汁中に排泄されるため、肝臓疾患でクリアランスが低下し、作用持続時間が延長する<sup>15)</sup>。当初、腎疾患では影響を受けないと思われていたが、一定量以上を投与後に腎不全患者ではクリアランスおよび排泄半減期が延長することが示された<sup>16)</sup>。また、肝腎疾患患者では分布容量が増加していることが多く、初回投与量の作用が減弱することもある。

##### (7) ICU における長期使用に伴う遷延性筋麻痺 ◆ ICU での呼吸管理に、ベクロニウムを 2 日間以上投与された患者の 70% で長期に

わたる筋麻痺が認められた。特に喘息重発作患者でステロイドの大量投与を受けた患者や腎不全患者で頻度が高かった。また、腎不全患者の場合、3 $\alpha$ -脱アセチル体の増加が筋麻痺の原因であるとする報告もある<sup>6)</sup>。

- (8) ニコチン受容体の up-regulation や down-regulation を生じる病態<sup>17)</sup> ◆ 脊髄損傷、脳卒中、熱傷や多発性硬化症、ギランバレー症候群等の神経筋疾患での長期間にわたる臥床や不動化に伴い、ニコチン受容体の up-regulation が起こる結果、ベクロニウムに対する感受性が減弱する。ただし、神経筋疾患で筋萎縮が著しい場合や筋ジストロフィーの患者では、臨床的にベクロニウムの作用が増強する場合もある。一方、重症筋無力症では、逆に自己抗体による down-regulation でニコチン受容体の数が減少するため、ベクロニウムの作用が著しく増強するので、注意を要する。

## 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) Meretoja OA : Muscle relaxants in children. In Bissonnette B, Dalens B (eds) ; Pediatric Anesthesia Principles & Practice, New York, McGraw-Hill, 2002, pp278-302 (総説)
- 2) Bowman WC : Neuromuscular block. Br J Pharmacol 2006, 147 : S277-S286 (Ⅲ)
- 3) 鈴木 太, 田井光輝, 勝又徳一, 他 : ベクロニウムブロマイドの臨床使用—多施設における協同研究の成績—. 麻酔 1986, 35 : 100-113 (Ⅱ-a)
- 4) 野村俊之, 野村良明, 山本 健, 他 : Vecuronium bromide の dynamics と kinetics. Vecuronium bromide, 宮崎正夫, 村上誠一 編, 克誠堂出版, 東京, 1986, pp 51-61 (Ⅱ-a)
- 5) Bencini A, Scaf AHJ, Sohn YJ, et al : Biliary excretion of ORG NC45 (vecuronium bromide) in patients undergoing cholecystectomy and/or choledochotomy. (シェリング・プラウ社内資料)
- 6) Segredo V, Caldwell JE, Matthay MA : Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. N Engl J Med 1992, 327 : 524-528 (Ⅱ-b)
- 7) Baraka A, Jabbour S, Tabboush Z, et al : Onset of vecuronium neuromuscular block is more rapid in patients undergoing caesarean section. Can J Anaesth 1992 ; 39 : 135-138 (Ⅱ-a)
- 8) Hawkins JL, Johnson TD, Kubicek MA, et al : Vecuronium for rapid-sequence intubation for cesarean section. Anesth Analg 1990 ; 71 : 185-190 (Ⅱ-a)
- 9) Iwama H, Kaneko T, Tobishima S, et al : Time dependency of the ratio of umbilical vein/maternal artery concentrations of vecuronium in caesarean section. Acta Anaesthesiol Scand 1999 ; 43 : 9-12 (Ⅱ-c)
- 10) Dailey PA, Fisher DM, Shnider SM, et al : Pharmacokinetics, placental transfer, and neonatal effects of vecuronium and pancuronium administered during cesarean section. Anesthesiology 1984 ; 60 : 569-574 (Ⅱ-b)
- 11) Demetriou M, Depoix JP, Diakite B, et al : Placental transfer of org nc 45 in women undergoing Caesarean section. Br J Anaesth 1982 ; 54 : 643-645 (Ⅱ-c)
- 12) Telci L, Esen F, Akcora D, et al : Evaluation of effects of magnesium sulphate in reducing intraoperative anaesthetic requirements. Br J Anaesth 2002 ; 89 : 594-598 (Ⅰ)
- 13) Yoshida A, Itoh Y, Nagaya K, et al : Prolonged relaxant effects of vecuronium in patients with deliberate hypermagnesemia : time for caution in cesarean section. J Anesth 2006 ; 20 : 33-35 (Ⅱ-c)
- 14) 小野和身, 太田吉夫, 平川方久 : 筋弛緩薬の相互作用. 臨床麻酔 1995, 19 : 1875-1584 (Ⅱ-a, Ⅲ)
- 15) Lebrault C, Berger JL, D'Hollander AA, et al : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium(ORG NC45) in patients with cirrhosis. Anesthesiology 1985, 62 : 601-605 (Ⅱ-a)
- 16) Lynam DP, Cronnelly R, Castagnoli KP, et al : The pharmacodynamics and pharmacokinetics of vecuronium in patients anesthetized with isoflurane with normal renal function or with renal failure. Anesthesiology 1988, 69 : 227-231 (Ⅱ-a)
- 17) Naguib M, Flood P, McArdle JJ, et al : Advances in neurobiology of the neuromuscular junction. Implications for the Anesthesiologists. Anesthesiology 2002, 96 : 202-231 (Ⅲ)

**ペンタゾシン pentazocine****ペンタゾシン塩酸塩 pentazocine hydrochloride (別名: 塩酸ペンタゾシン)**

●II 鎮痛薬・拮抗薬の「ペンタゾシン, ペンタゾシン塩酸塩」の頁へ

●XI ペインの「ペンタゾシン, ペンタゾシン塩酸塩」の頁へ

**1) 薬理作用<sup>1)</sup>**

(1) 作用機序 ◆μオピオイド受容体の拮抗薬であり, κオピオイド受容体刺激薬である。

(2) 薬効 ◆強力な鎮痛作用と弱い麻酔拮抗作用を有する<sup>1)</sup>。ペンタゾシンの鎮痛作用はモルヒネのおよそ 1/2~1/4 の効力であり<sup>2)</sup>, おもに l 体による<sup>1)</sup>。10~30mg の静注あるいは 50mg の経口投与で中等度の鎮痛作用が生じる<sup>2)</sup>。30~70mg でペンタゾシンの鎮痛作用および呼吸抑制作用には天井効果が生じる。モルヒネより乱用の可能性は少ないが, 長期投与によって身体的依存を生じる。心筋収縮能を抑制し, 末梢血管抵抗, 血圧, 心拍, 肺動脈圧, 左室 1 回仕事係数を上昇させる<sup>2)</sup>。(3) 産科領域に関する薬効 ◆無痛分娩に使用した場合, ペンタゾシン 30mg は, モルヒネ 10mg ならびにペチジン 75~100mg と同様の鎮痛効果が期待できる<sup>3)</sup>。ペンタゾシンは分娩中の子宮収縮を増強するが胎児心拍への影響は認められない<sup>4)</sup>。(4) 薬物動態 ◆ペンタゾシンは通常の投与経路で体内によく吸収されるが, 血中濃度には個体差が大きく, また, 同一個人でも時間的変動が激しい。血中濃度の個体差は, 薬物代謝の個体差が大きいためと考えられている。筋注では血中濃度は投与後 15~60 分で最高血中濃度に達するが, 経口投与されたペンタゾシンは, 最高血中濃度に達するのに 1~3 時間かかる<sup>1)</sup>。経口投与のペンタゾシン製剤にはペンタゾシンの 1/100 量のナロキソン塩酸塩が配合されているが, 経口投与ではナロキソン全量が肝臓の初回通過による代謝を受けるため<sup>5)</sup>, 作用を発現せず, ペンタゾシンの薬理作用を阻害することはない。経口投与製剤を非経口的に投与した場合にはナロキソンはペンタゾシンの薬理作用に拮抗する。ペンタゾシンの筋注では最高鎮痛効果は 1 時間以内に, 静注では 15 分以内に起こる。経口投与では最高鎮痛効果の発現は遅れ, 1~3 時間かかる。鎮痛効果の持続時間は経口投与の方が非経口投与より長い<sup>1)</sup>。ペンタゾシンは脂溶性が高いために胎盤を容易に移行し, 臍帯血中の濃度は母体血清濃度の 40~70% に達する<sup>4)</sup>。**2) 適 応**

(1) 麻酔前投薬

(2) 麻酔補助

(3) 術後鎮痛

(4) 無痛分娩

**3) 使用法**

(1) 手術中の麻酔補助や術後鎮痛 ◆帝王切開術中や術後において, 他の鎮痛法による効果が不十分であり強力な鎮痛処置が必要な場合にペンタゾシン 15~30mg (適宜増減) を静注または筋注する。

(2) 無痛分娩 ◆分娩時の疼痛に対して 30mg の筋注または 20mg の静注が有効であり, 2~3 時間の間隔をあけて 2~3 回投与する<sup>3)</sup>。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, 新生児蘇生ができる体制とする<sup>6)</sup>。**4) 注意点**(1) 基本的注意点 ◆ペンタゾシン投与により, 呼吸抑制, 心筋収縮力抑制, 血圧上昇, 心拍数上昇, 血中カテコラミンレベルの上昇が起こる<sup>2)</sup>。また, 副作用の項に記載されている鎮静作用, 嘔気, 嘔吐, 依存性, 痙攣等の起こる可能性に十分な注意が必要である。

## ①慎重投与

a) 薬物依存の傾向のある患者 ◆情緒が不安定で薬物依存の傾向を示す患者ではペンタゾシンに対する心理的および身体的依存が報告されているので, 注意深く観察し, 長期の投与は避ける。非経口的投与を長期に続けた後, 急に投与を中止すると退薬症状の発現が報告されている<sup>1)</sup>。b) 呼吸機能障害のある患者 ◆呼吸抑制の可能性があるため喘息の患者, 呼吸抑制のある患者, 閉塞性肺疾患のある患者には注意深く, 低用量を投与する<sup>1)</sup>。c) 肝機能あるいは腎機能障害患者 ◆肝, 腎機能障害患者には慎重に投与する。特に重篤な肝疾患の患者では, 肝臓代謝の低下の結果, 通常の臨床用量で不安や眩暈, 嗜眠等の副作用が起こりやすい<sup>1)</sup>。d) 心筋梗塞の患者 ◆全身および肺血管抵抗を増加させることがあるので心筋梗塞特に左心不全, 高血圧あるいは著明な末梢血管収縮の徴候のある患者には慎重に投与する<sup>1)</sup>。

## ②薬物相互作用

a) 中枢神経系抑制薬 ◆フェノチアジン系の精神安定薬, アルコールあるいは他の中枢神経系抑制薬と併用すると鎮静効果が増

大する可能性がある<sup>1)</sup>。

b) オピオイド◆ペンタゾシンは弱いオピオイド拮抗作用を有し、慢性的にオピオイドを投与されている患者では退薬症状を誘発することがある<sup>1)</sup>。

(2) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人◆治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

①一般的には胎児に対する安全性は確立されていない。

②人での催奇性に関する報告はない。

③動物実験で受精への影響、催奇形性作用、妊娠継続への影響がないことが証明されている<sup>4)</sup>。

④胎児の中枢神経器官形成期のハムスター母体に高用量を用いて胎児奇形を生じた報告があるが、母体の呼吸循環抑制による影響が大きく、ペンタゾシン自体に催奇性があるとは認識されていない<sup>7)</sup>。

(3) 分娩時の投与◆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。

①無痛分娩のために、ペンタゾシンを 0.4 mg/kg 筋注することにより、母体の呼吸性アシドーシスと胎児の代謝性アシドーシスが生じ、その程度はブトルファノールより強い<sup>8)</sup>。

②無痛分娩のために、ペンタゾシン 45 mg またはペチジン 100 mg を 1 回または複数回筋注して新生児の呼吸抑制を調べた報告では、ペンタゾシン投与群がペチジン投与群に比べて Apgar スコアの 1 分値と 5 分値が有意に高かった<sup>6)</sup>。しかし、ペンタゾシン群 43 例中 2 例の新生児で重篤な呼吸抑制が認められ、酸素投与と人工呼吸およびナロキソン 0.2 mg の筋注を受けた<sup>6)</sup>。

(4) 分娩前の投与◆出産後新生児に禁断症状(神経過敏、振戦、嘔吐等)があらわれることがある。

①分娩前に本薬を長期投与した場合、出生後 24～48 時間以内に振戦、過緊張、下痢、嘔吐などの禁断症状が新生児にあらわれることがある<sup>4)</sup>。

②中毒患者に関する研究◆他の薬物摂取や生活環境の因子も大きいと考えられるが、妊娠中長期間あるいは分娩前に高用量のペンタゾシンを投与することは、子供の成長発達などの遠隔期にも影響しうる<sup>4)</sup>。

a) 米国におけるペンタゾシンと抗ヒスタミン薬トリペレナミン(tripelenamine)の併用("T's and blues")中毒患者の研究では、非投薬の対照群と比較して、ペンタゾシン投与群の新生児は体重、身長、頭囲が有意に少なく、出生後の禁断症状があらわれた<sup>9)</sup>。

b) ペンタゾシンとメチルフェニデートの中毒患者においても、対照群と比べて未熟児出生、子宮内発育遅延、禁断症状発現、その後の成長発達遅延が多かった<sup>10)</sup>。

(5) その他

①同じ鎮痛効果でペチジンやモルヒネに比べて嘔気・嘔吐の副作用が少ない<sup>4,11)</sup>。しかし分娩中にペンタゾシンを投与した場合は胃内容物の停留時間は著明に延長するので<sup>12)</sup>、引き続き帝王切開などで麻酔を施行する場合には、誤嚥をきたさないように注意が必要である。

②授乳中の乳児への影響についての報告はないが、血漿と同じ濃度でペンタゾシンが母乳に分泌された場合でも、乳児の摂取量は有意ではないと考えられ危険性は少ない<sup>4)</sup>。

## 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) Brogden, RN, Speight TM, Avery GS : Pentazocine : A review of its pharmacological properties, therapeutic efficacy and dependence liability. Drugs 1973 ; 5 : 6-91 (Ⅲ)
- 2) Fukuda K : Intravenous opioid anesthetics. In Miller RD ed ; Anesthesia, 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005, pp 379-437 (Ⅲ)
- 3) Huffnagle HJ, Huffnagle SL : Alternatives to conduction anesthesia. In Norris MC, ed ; Obstetric Anesthesia, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, pp251-281 (Ⅲ)
- 4) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ : Drugs in pregnancy and lactation, 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp1262-1264 (Ⅲ)
- 5) Berkowitz BA : The relationship of pharmacokinetics to pharmacological activity : morphine, methadone and naloxone. Clin Pharmacokinet 1976 ; 1 : 219-230 (Ⅲ)
- 6) Refstad SO, Lindbaek E : Ventilatory depression of the newborn of women receiving pethidine or pentazocine. A double-blind comparative trial. Br J Anaesth 1980 ; 52 : 265-271 (Ⅰ)
- 7) Geber WF, Schramm LC : Congenital malformations of the central nervous system produced by narcotic analgesics in the hamster. Am J Obstet Gynecol 1975 ; 123 : 705-713 (動物実験)
- 8) Wahab SA, Askalani AH, Amar RA, et al : Effect of some recent analgesics on labor pain and maternal and fetal blood gases and pH. Int J Gynaecol Obstet 1988 ; 26 : 75-80 (Ⅰ)
- 9) Chasnoff IJ, Hatcher R, Burns WJ, et al : Pentazocine and tripeleminamine ("T's and blue's") : effects on the fetus and neonate. Dev Pharmacol Ther 1983 ; 6 : 162-169 (Ⅱ-b)
- 10) Debooy VD, Seshia MMK, Tenenbein M, et al : Intravenous pentazocine and methylphenidate abuse during pregnancy. Maternal lifestyle and infant outcome. Am J Dis Child 1993 ; 147 : 1062-1065 (Ⅱ-c)
- 11) Erskine WA, Dick A, Morrell DE, et al : Self-administered intravenous analgesia during labour. A comparison between pentazo-

|                                                                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| cine and pethidine. S Afr Med J 1985 ; 67 : 764-767 ( I )                                                                                   | 1  |
| 12) Nimmo WS, Wilson J, Prescott LF : Narcotic analgesics and delayed gastric emptying during labour. Lancet 1975 ; 1(7912) : 890-893 ( I ) | 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 |

## ミダゾラム midazolam

●I 催眠鎮静薬の「ミダゾラム」の頁へ ●X 小児麻酔薬の「ミダゾラム」の頁へ

## 1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆中枢神経系における抑制系神経伝達物質である GABA の受容体を賦活することにより鎮静効果と抗痙攣作用を発揮する。GABA は神経終末から放出され、その受容体に結合すると、イオンチャネルを介して  $\text{Cl}^-$  が細胞内に流入し、神経細胞の興奮性が低下する。GABA 機構は GABA 受容体、ベンゾジアゼピン受容体および  $\text{Cl}^-$  チャネルの複合体を形成している。本薬はベンゾジアゼピン受容体に働き、ベンゾジアゼピン受容体と GABA 受容体との相互作用により GABA 受容体での GABA 親和性を増し、間接的に GABA の作用を増強するとされている。
- (2) 薬効 ◆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。
- (3) 薬物動態
  - ①成人において、 $0.1 \sim 0.3 \text{ mg/kg}$  の静注時の薬物動態は線形であり、クリアランス、分布容積、消失半減期はそれぞれ  $4.2 \sim 9.0 \text{ mL/kg/min}$ 、 $1.0 \sim 3.1 \text{ L/kg}$ 、 $1.8 \sim 6.4$  時間であった。持続静注時の薬物動態パラメータは静注時と差がなかった。
  - ②血漿蛋白結合率は高く、遊離型分布は  $2.5 \sim 4.0\%$  であり、主結合蛋白はアルブミンである。
  - ③肝臓で代謝され CYP3A4 が関与して、1-ヒドロキシ体および 4-ヒドロキシ体が生成される。代謝産物である 1-ヒドロキシミダゾラムは、ミダゾラムの約半分の活性を持つ<sup>1,2)</sup>。
  - ④排泄半減期は高齢者群では非高齢者群の約 2 倍まで延長、鬱血性心不全患者では健常被験者群の約 2 倍、アルコール性肝硬変患者では約 2.5 倍に延長、慢性腎不全患者では変化しない、新生児では顕著に延長する。
  - 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。

2) 適 応<sup>2-7)</sup>

- (1) 麻酔前投薬
- (2) 全身麻酔の導入および維持
- (3) 子痙(痙攣)の治療 ◆本邦では保険適応外である。
- (4) 集中治療における人工呼吸中の鎮静
- (5) 局所麻酔時の鎮静
- (6) 検査や処置の際の鎮静

## 3) 使用法

- (1) 麻酔前投薬と全身麻酔の導入および維持<sup>2)</sup> ◆麻酔科専門医により施行されることが望ましい。
  - ①麻酔前投薬 ◆通常、成人には  $0.08 \sim 0.10 \text{ mg/kg}$  を手術前 30 分～1 時間に筋注する。修正在胎 45 週以上の小児には  $0.08 \sim 0.15 \text{ mg/kg}$  を手術前 30 分～1 時間に筋注する。小児における前投薬として、経口投与、経直腸投与、筋注、鼻腔内投与がある<sup>6)</sup>。
  - ②全身麻酔の導入および維持
    - a) 通常、成人にはミダゾラム  $0.15 \sim 0.30 \text{ mg/kg}$  を静注する。必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。
    - b) 通常、小児にはミダゾラム  $0.15 \text{ mg/kg}$  を静注する。必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。
    - c) なるべく太い静脈を選んで、できるだけ緩徐に(1 分以上かけて)投与する。
    - d) フルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬)の準備が望ましい。
    - e) 導入、維持、いずれの場合も、患者の年齢、感受性、全身状態、手術術式、麻酔方法等に応じて適宜増減する。
- (2) 集中治療における人工呼吸中の鎮静<sup>7)</sup> ◆集中治療専門医により施行されることが望ましい。
  - ①導 入
    - a) 通常、成人には、初回に  $0.03 \sim 0.06 \text{ mg/kg}$  を 1 分以上かけて静注し、必要に応じて、 $0.03 \text{ mg/kg}$  を少なくとも 5 分以上の間隔をあけて追加投与する。初回投与及び追加投与の総量は、 $0.30 \text{ mg/kg}$  までとする。
    - b) 通常、修正在胎(在胎週数+出生後週数) 45 週以上の小児には、初回投与はミダゾラム  $0.05 \sim 0.20 \text{ mg/kg}$  を少なくとも 2～3 分以上かけて静注する。必要に応じて、初回量と同量を少なくとも 5 分以上の間隔をあけて追加投与する。
  - ②維 持
    - a) 通常、成人にはミダゾラム  $0.03 \sim 0.06 \text{ mg/kg/hr}$  より持続静注を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。(  $0.03 \sim 0.18 \text{ mg/kg/hr}$  の範囲が推奨される)。
    - b) 修正在胎 45 週以上の小児には、ミダゾラム  $0.06 \sim 0.12 \text{ mg/kg/hr}$  より持続静注を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する(投与速度の増減は 25% の範囲内とする)。
    - c) 修正在胎 45 週未満の小児のうち、修正在胎 32 週未満ではミダゾラム  $0.03 \text{ mg/kg/hr}$ 、修正在胎 32 週以上ではミダゾラム

- 0.06mg/kg/hr より持続静注を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。 1
- d) いずれの場合も、患者の年齢、感受性、全身状態、手術術式、麻酔方法等に応じて適宜増減する。 2
- e) フルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬）の準備が望ましい。 3
- (3) 局所麻酔時の鎮静<sup>2)</sup> ◆麻酔科専門医の看視の下に施行されることが望ましい。 4
- ① 通常、成人にはミダゾラム 0.15～0.30mg/kg を静注する。必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。 5
- ② なるべく太い静脈を選んで点滴ラインを確保し、できるだけ緩徐に（1 分以上かけて）投与する。 6
- ③ 患者によってはより高い用量が必要な場合があるが、この場合は過度の鎮静及び呼吸器・循環器系の抑制に注意すること。 7
- ④ 無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下 ◆無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下があらわれることがある。このような場合には気道を確保し、換気をは 8  
かるなど適切な処置を行う。 9
- ⑤ フルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬）の準備が望ましい。 10
- (4) 抗痙攣作用<sup>4,5)</sup> ◆痙攣重積発作の治療では、救急科専門医、集中治療専門医または麻酔科専門医により施行されることが望ましい。 11
- ① 集中治療における人工呼吸中の鎮静に準じ、通常は人工呼吸下、呼吸および循環に関する持続モニタリングの下に施行する。 12
- ② 通常、成人の痙攣重積発作の治療として、ミダゾラム 0.15～0.30mg/kg を静注する。必要に応じて初回量の半量ないし同量を追 13  
加投与する。 14
- ③ 通常、小児の痙攣重積発作の治療として、ミダゾラム 0.15mg/kg を静注する。必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。 15
- 4) 注意点<sup>2～7)</sup> 17
- (1) 用量調節 18
- ① ミダゾラムに対する反応は個人差があり、患者の年齢、感受性、全身状態、目標鎮静レベル及び併用薬等を考慮して、過度の鎮静を 19  
避けるべく投与量を決定すること。特に、高齢者、衰弱患者、心不全患者、及び麻酔薬、鎮痛薬（オピオイド性及び非オピオイド性鎮 20  
痛薬）、局所麻酔薬、中枢神経系抑制薬等を併用する場合は、作用が強くなりやすいため投与量を減じること。 21
- ② 患者によってはより高い用量が必要な場合があるが、この場合は過度の鎮静及び呼吸器・循環器系の抑制に注意すること。 22
- ③ 投与は常にゆっくりと用量調節しながら行うこと。また、より緩徐な静注を行うためには、本剤を適宜希釈して使用することが望ましい。 23
- (2) 調製時の注意 24
- ① 本薬剤は酸性溶液で安定であるが、pH が高くなると沈殿や白濁を生ずることがある。アルカリ性注射液（チオペンタールナトリウム 25  
注射液など）、リドカイン注射液との混合は避ける。 26
- ② 本薬を乳酸リンゲル液と混合するときはポリ塩化ビニル製の輸液容器・輸液セットの使用は避ける。乳酸リンゲル液で希釈した場合、 27  
ポリ塩化ビニル製の容器に吸着する。 28
- (3) 過量投与 ◆過量投与時のおもな症状は、過鎮静、傾眠、錯乱、昏睡などである。それが疑われた場合には、必要に応じてフルマゼニル（ベ 29  
ンゾジアゼピン受容体拮抗薬）の投与を考慮する。 30
- (4) 鎮痛作用はない ◆本薬は鎮痛作用を有しないので、必要ならば鎮痛薬を併用する。 31
- (5) 相互作用 ◆併用する場合は注意すること。 32
- ① フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体、オピオイド性鎮痛薬 ◆フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体、オピオイド性鎮 33  
痛薬の中枢神経抑制薬を投与されている患者では、中枢神経抑制作用が増強されることがある。 34
- ② ベラパミル、ジルチアゼム ◆ベラパミル、ジルチアゼム投与患者では、CYP3A4 に対する競合的阻害作用により血中濃度が上昇し、 35  
中枢神経抑制作用が増強されることがある。 36
- ③ プロポフォール ◆プロポフォールとの併用で、麻酔・鎮静作用が増強されたり、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧および心拍出 37  
量が低下することがある。 38
- (6) 依存性 39
- ① 連用により、薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与する。 40
- ② 投与量の急激な減少ないし中止により、痙攣発作、譫妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想、不随意運動などの離脱症状があらわれる 41  
ことがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行う。 42
- (7) 副作用 43
- ① 無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下 ◆無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下があらわれることがある。このような場合には気道を確保し、換気をは 44  
かるなど適切な処置を行う。 45
- ② アナフィラキシーショック ◆アナフィラキシーショックがあらわれることがあるので、本薬投与中は観察を十分に行い、異常が認められた 46  
場合には投与を中止し、適切な処置を行う。 47
- ③ 心停止 ◆心停止が報告されている。 48
- ④ 心室性頻拍 ◆心疾患患者において心室頻拍があらわれることがあるので、投与中には循環動態の変化に十分注意し、異常が認 49  
められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。 50  
51

## ⑤悪性症候群

- a) 無動緘黙, 強度の筋強剛, 嚥下困難, 頻脈, 血圧の変動, 発汗などが発現し, それに引き続き発熱がみられる場合は, 投与を中止し, 体冷却, 水分補給などの全身管理とともにダントロレンナトリウムの投与など適切な処置を行う。
- b) 本症発症時には, 白血球の増加や血清 CK (CPK) の上昇がみられることが多く, また, ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。
- c) 高熱が持続し, 意識障害, 呼吸困難, 循環虚脱, 脱水症状, 急性腎不全へと移行することがある。

## (8) 禁忌

- ① 本薬剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ② HIV プロテアーゼ阻害薬 (リトナビルなど) および HIV 逆転写酵素阻害薬 (エファビレンツなど) を投与中の患者

## (9) 胎盤を介した胎児への移行

- ① 欧米の疫学調査でジアゼパムなどの服用と奇形児 (口唇口蓋裂や鼠径ヘルニアなど) 出産の因果関係を示唆する文献が多数報告されているが, 明らかな因果関係は証明されていない。しかし, 危険性を完全に否定できないので投与にあたってはリスクベネフィットを考慮すべきであり, 必要以上の投与量を与えるべきではない。
- ② ミダゾラムの胎盤移行はジアゼパムやチオペンタールに比べると少なく, 臍帯血/母体血中濃度比は 0.66 であり, ジアゼパムの 1~3, チオペンタールの 0.96 に比べて低い<sup>8)</sup>が, 帝王切開直前の投与 (0.1~0.2 mg/kg) ではかなりの出生児に抑制がみられるとの報告がある<sup>9,10)</sup>。
- ③ 予定帝王切開時にフェンタニル 1 µg/kg とミダゾラム 0.02 mg/kg の静注で鎮静を行った結果, 新生児の Apgar スコア, 出生後 3 時間の経皮的酸素飽和度, 神経学的検査においてコントロール群との有意差はなかったとの報告がある<sup>11)</sup>。

## (10) 母乳への移行

- ① ミダゾラムは母乳にも移行し, 母乳/母体血漿濃度比の平均は 0.15 である<sup>12)</sup>。
- ② 授乳中の女性への麻酔前投薬としてミダゾラム 2 mg 投与後 24 時間の母乳中のミダゾラム濃度を測定し, その濃度は母体血中のミダゾラム濃度の 0.005% であり, 授乳中止を推奨する結果ではなかったとの報告がある<sup>13)</sup>。

## 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)

- Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Goddard JM, et al : Contribution of midazolam and its 1-hydroxy metabolite to preoperative sedation in children : a pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. Br J Anaesth 2002 ; 89 : 428-437 (Ⅲ)
- Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, et al : Midazolam: pharmacology and uses. Anesthesiology 1985 ; 62 : 310-324 (Ⅲ)
- Reed MD, Rodarte A, Blumer JL, et al : The single-dose pharmacokinetics of midazolam and its primary metabolite in pediatric patients after oral and intravenous administration. J Clin Pharmacol 2001 ; 41 : 1359-1369 (Ⅲ)
- Morrison G, Gibbons E, Whitehouse WP : High-dose midazolam therapy for refractory status epilepticus in children. Int Care Med 2006 ; 32 : 2070-2076 (Ⅱ-b)
- Tasker RC : Midazolam for refractory status epilepticus in children: higher dosing and more rapid and effective control. Int Care Med 2006 ; 32 : 1935-1936 (Ⅱ-b)
- Cote CJ, Cohen IT, Suresh S, et al : A comparison of three doses of a commercially prepared oral midazolam syrup in children. Anesth Analg 2002 ; 94 : 37-43 (Ⅰ)
- Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al : Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. Crit Care Med. 2013 ; 41 : 263-306 (Ⅲ)
- Bach V, Carl P, Ravlo O, et al : A randomized comparison between midazolam and thiopental for elective cesarean section anesthesia : III. Placental transfer and elimination in neonates. Anesth Analg 1989 ; 68 : 238-242 (Ⅰ)
- Bland BAR, Lawes EG, Duncan PW, et al : Comparison of midazolam and thiopental for rapid sequence anesthetic induction for elective cesarean section. Anesth Analg 1987 ; 66 : 1165-1168 (Ⅰ)
- Wilson CM, Dundee JW, Moore J, et al : A comparison of the early pharmacokinetics of midazolam in pregnant and nonpregnant women. Anaesthesia 1987 ; 42 : 1057-1062 (Ⅱ-b)
- Frolich MA, Burchfield DJ, Euliano TY, et al : A single dose of fentanyl and midazolam prior to Cesarean section have no adverse neonatal effects. Can J Anaesth 2006 ; 53 : 77-85
- Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ : Midazolam. In Drugs in Pregnancy and Lactation, 5th, Baltimore, Williams & Wilkins, 1998, pp729-731 (Ⅲ)
- Nitsun M, Szokol JW, Saleh HJ, et al : Pharmacokinetics of midazolam, propofol, and fentanyl transfer to human breast milk. Clin Pharmacol Ther 2006 ; 79 : 549-557

# メチルエルゴメトリン マレイン酸塩 methylergometrine maleate

## エルゴメトリン マレイン酸塩 ergometrine maleate

### 1) 薬理作用

- (1) 薬 効 ◆メチルエルゴメトリンは、平滑筋収縮作用のあるエルゴメトリンのメチル誘導体で、エルゴメトリン同様の子宮収縮作用を持つ反面、血管収縮作用、血圧上昇作用はエルゴメトリンより弱い。これにより、経陰分娩の場合は、分娩第3期（胎盤娩出期）が短縮し、子宮出血量が減少する。
- (2) 薬物動態 ◆投与後は肝腎で代謝される。通常量のエルゴメトリンマレイン酸塩を静注したとき、分布半減期は1～3分、排泄半減期は0.5～2.0時間であり<sup>1,2)</sup>、クリアランスは22.0L/hrであった。母乳中に移行することが報告されており、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩0.25mgを1回投与後1～8時間での母乳中濃度は0～1.3ng/mLであった<sup>3)</sup>。しかし、移行量はわずかであり、児に影響を及ぼす程の量ではないと考えられる。

### 2) 適 応

- (1) 経陰分娩時または帝王切開時の胎盤娩出前後、弛緩出血、子宮復古不全における子宮収縮の促進ならびに子宮出血の予防および治療
- (2) 流産、人工妊娠中絶時の子宮収縮の促進ならびに子宮出血の予防および治療

### 3) 使用法

- (1) メチルエルゴメトリン ◆メチルエルゴメトリンマレイン酸塩として、通常成人1回0.1～0.2mgを2倍以上に希釈して緩徐に静注する。なお、症状により適宜増減する。
- (2) エルゴメトリン ◆エルゴメトリンマレイン酸塩として、通常成人1回0.2mgを皮下注、筋注または静注する。

### 4) 注意点

- 次に示す注意点から、可能であれば他の薬物を用い、効果が不十分な場合にのみエルゴメトリンまたはメチルエルゴメトリンを使用するのが望ましい<sup>7)</sup>。第1選択薬として使用する場合も、できるだけ予防的投与は避け、必要に応じて0.1mgずつ投与するのが望ましい。胎盤娩出前に投与した場合は胎盤嵌頓の危険性がある。
- (1) 妊娠または妊娠している可能性のある女性 ◆子宮収縮作用により、子宮内胎児への悪影響、流産が起こることがあるため、けっして投与してはならない。また、分娩中、児頭娩出前に投与した場合は子宮口の収縮により子宮破裂、胎児死亡の原因となりうる。
  - (2) 本薬物の成分または麦角アルカロイドに対し過敏症の既往歴 ◆ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがある。
  - (3) 虚血性心疾患、心血管病変、冠動脈疾患の存在またはその既往のある患者 ◆血管平滑筋に対しても収縮作用があるため、狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患、心血管病変、冠動脈疾患の存在またはその既往のある患者では、冠動脈の攣縮により、狭心症、心筋梗塞が誘発される危険性がある<sup>4～6)</sup>。
  - (4) 高血圧、妊娠高血圧症候群、心疾患または閉塞性血管障害のある患者 ◆血管収縮作用により、これらの症状が悪化することがあるので必要最小限量をできるだけ緩徐に静注または点滴に混和して投与する。
  - (5) 副作用 ◆不整脈、頻脈、徐脈、血圧上昇、血圧低下、胸部不快感、胸痛、嘔気・嘔吐、腹痛などがあげられる。
  - (6) 併用注意 ◆エフェドリンと併用すると異常高血圧の危険性がある。

### 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) Mantyla R, Kanto J : Clinical pharmacokinetics of methylergometrine (methylergonovine). *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1981 ; 19 : 386-391 (Ⅱ-c)
  - 2) Mantyla R, Kleimola T, Kanto J : Pharmacokinetics of methylergometrine (methylergonovine) in the rabbit and man. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1977 ; 40 : 561-569 (Ⅱ-c)
  - 3) Erkkola R, Kanto J, Allonen H, et al : Excretion of methylergometrine (methylergonovine) into the human breast milk. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1978 ; 16 : 579-580 (Ⅱ-c)
  - 4) Nall KS, Feldman B : Postpartum myocardial infarction induced by methergine. *Am J Emerg Med* 1998 ; 16 : 502-504 (Ⅱ-b)
  - 5) Shimada T, Ishibashi Y, Murakami Y, et al : Myocardial ischemia due to vasospasm of small coronary arteries detected by methylergometrine maleate stress myocardial scintigraphy. *Clin Cardiol* 1999 ; 22 : 795-802 (Ⅱ-c)
  - 6) Yaegashi N, Miura M, Okamura K : Acute myocardial infarction associated with postpartum ergot alkaloid administration. *Int J Gynaecol Obstet* 1999 ; 64 : 67-68 (Ⅱ-b)
  - 7) de Groot AN, van Dongen PW, Vree TB, et al : Ergot alkaloids. Current status and review of clinical pharmacology and therapeutic use compared with other oxytocics in obstetrics and gynaecology. *Drugs* 1998 ; 56 : 523-535 (Ⅲ)

**メトクロプラミド metoclopramide****メトクロプラミド塩酸塩 metoclopramide hydrochloride**

●XII その他 の「メトクロプラミド」の頁へ

**1) 薬理作用****(1) 作用機序**

- ①メトクロプラミドは置換ベンズアミドの1つで、ドパミン(D2)受容体の競合的拮抗薬である。D2受容体遮断により平滑筋収縮を促進し、消化管機能を改善する(下部食道括約筋の収縮は、胃内容排出速度の上昇、胃食道逆流の減少をもたらす、制吐作用に関与する)。
- ②脳幹CTZ(chemoreceptor trigger zone: 化学受容体引き金帯)のD2受容体を遮断することにより、中枢性制吐作用を示す。
- ③メトクロプラミドは、弱いセロトニン(5-HT<sub>3</sub>)受容体拮抗作用やヒスタミン(H<sub>1</sub>)受容体拮抗作用も持つため、高用量投与時(例えば、化学療法時に使われる0.5~3mg/kg)の制吐作用には、これらの(セロトニン、ヒスタミン)受容体拮抗も影響すると考えられる<sup>1)</sup>。
- ④大脳基底核線状体ニューロンのD2受容体遮断により、錐体外路症状を起こすことがある(副作用の項を参照)。

**(2) 薬効**

- ①消化器系疾患(胃腸炎等)、薬剤(化学療法等)、周術期などにおいて、嘔気、嘔吐、腹部膨満感の改善目的に投与される。
- ②全身麻酔時の胃内容量は、メトクロプラミドとラニチジン(またはオメプラゾール)との併用により、55mLから40mLへと有意に減少した<sup>2)</sup>。
- ③周術期に関しては、予防投与、治療投与ともに一定の有効性が示されている。
  - a)術後嘔気嘔吐(PONV)を対象とした66研究のメタアナリシスによれば、成人(10mg静注)の早期PONV(6時間後)、後期PONV(48時間後)の予防効果(NNT: number needed to treat)はそれぞれ9.1と10だった。
  - b)妊娠悪阻にも有効であるが、胎児の器官形成期にあたるため、慎重投与が奨められてきた。最近の報告では、出産数81,703(メトクロプラミド投与例3,458)の大規模コホートにおいて、先天奇形、低出生体重、早産、周産期死亡などが有意に増加することはないとされる<sup>3)</sup>。
- ④帝王切開時には、
  - a)胃内容の減少による誤嚥リスクの減少(特に緊急帝王切開の全身麻酔時)、
  - b)術中後の嘔気嘔吐軽減(全身麻酔時および区域麻酔時)
 を目的として投与される。
- ⑤脊髄くも膜下麻酔による帝王切開術中後の嘔気嘔吐の予防効果としては、グラニセトロン3mg、ドロペリドール1.25mg、メトクロプラミド10mg、プラセボ(生食)の各静注時を比較した研究がある。術中から出産後のPONV率はそれぞれ順に13%、17%、20%、60%であり、術後0~3時間まではそれぞれ順に7%、27%、27%、43%、術後3~24時間まではそれぞれ順に7%、20%、23%、37%となった。メトクロプラミドの有効性はグラニセトロンより低いものの、術中から出産後の嘔気嘔吐を軽減した<sup>5)</sup>。

**(3) 薬物動態**

- ①血中濃度◆健康な外国人に20mgを経口投与時、消化管から速やかに吸収され、約1時間後に最高血中濃度(54ng/mL)、消失半減期4.7時間で減少する。健康人に静注時、二相性に消失し、β相の半減期は5.4時間である。
- ②代謝および排泄◆外国人に<sup>14</sup>C-標識メトクロプラミド10mgを経口投与時、投与後24時間までに投与量の77.8%が、メトクロプラミド、N-グルクロン酸抱合体および硫酸抱合体として尿中排泄される。
- ③投与後は速やかに吸収されるが、肝臓の初回通過効果により生物学的利用率は75%程度である。
- ④腎機能低下患者においては、血中半減期が24時間程度まで延長する場合がある<sup>5)</sup>。
- ⑤ほとんどの組織に速やかに分布し、血液脳関門や胎盤も通過する。
- ⑥母乳にも移行し、その濃度は母体血中濃度より高くなることもある。

**2) 適 応**

- (1)次の場合の消化器機能異常(嘔気、嘔吐、腹部膨満)◆胃炎、胃潰瘍・十二指腸潰瘍、胆嚢疾患・胆道疾患、腎炎、尿毒症、乳幼児嘔吐、薬物投与時(抗癌薬、抗生物質、抗結核薬、麻酔薬)、胃内挿管時、気管挿管時、放射線照射時、開腹術後
- (2)X線検査時のバリウム通過促進
- (3)開腹術以外の手術後(麻酔剤投与後)、妊娠悪阻等

**3) 用法**

- (1)投与法◆静注、筋注、経口により投与する。

- ①注 射◆成人量10mgが基本で、1日1~2回投与する(反復投与可能)。年齢、体格、症状等により適宜増減する。

②経口投与◆1回10mg, 1日4回食前・就寝前に投与する。

- (2) 術後嘔気嘔吐に対する使用◆予防投与, 治療投与いずれも有効性がある。他の制吐薬と併用する場合もあるが, プチロフェノン系薬物など D2 受容体拮抗作用がある薬物と併用すると抗ドパミン効果が強くあらわれる可能性がある。
- (3) 他の薬物との併用◆メトクロプラミド(10mg 静注)とデキサメタゾン(8mg 静注)の併用は, メトクロプラミド単独使用(10mg 静注)に比べて, 術後早期(術後6時間未満)の PONV の頻度を低下させたが, 術後後期(術後6~24時間)の PONV の頻度を低下させなかった<sup>6)</sup>。

#### 4) 注意点

##### (1) 基本的注意点

- ①内分泌機能異常(プロラクチン値上昇)や錐体外路症状など副作用の可能性があるため, 有効性を考慮した上で投与する。
- ②眠気, 眩暈を起こす場合があるので, 本薬投与中は, 自動車運転など危険を伴う操作に従事させないように考慮する。
- ③本薬の制吐作用により, 他薬物の中毒, 腸閉塞, 脳圧亢進等に伴う嘔吐症状を不顕性化する可能性があるため留意する。

##### (2) 禁忌

- ①本薬に対し, 過敏症既往のある者
- ②褐色細胞腫疑いの者(急激な血圧上昇の可能性)
- ③消化管出血, 穿孔, 器質的閉塞疑いのもの(消化管運動亢進作用による原病悪化の可能性)

##### (3) 副作用

- ①ショック, アナフィラキシー様症状
- ②悪性症候群(無動減黙, 強度筋強剛, 嚥下困難, 頻脈, 血圧変動, 発汗, 発熱, ミオグロビン尿を伴う腎機能低下)
- ③意識障害
- ④痙攣
- ⑤遅発性ジスキネジー
- ⑥錐体外路症状(手指振戦, 筋硬直, 頸部攣縮, 顔部攣縮, 眼球回転発作, 焦燥感)◆直ちに投与中止する。必要に応じて抗パーキンソン薬を投与する。
- ⑦内分泌(プロラクチン分泌)◆無月経, 乳汁分泌, 女性化乳房など
- ⑧消化器◆消化管蠕動亢進による腹痛, 下痢, 便秘など
- ⑨循環器◆血圧降下, 頻脈, 不整脈などがみられる。メトクロプラミドと同様にドパミン D2 受容体拮抗作用を持つプチロフェノン系薬物(ドロペリドール)は, QT 延長症候群や torsades de pointes を起こす可能性があるとして, 2001 年に米国 FDA から警告が発出された<sup>7)</sup>。メトクロプラミドが QT を変化させる可能性があり<sup>8)</sup>, 特に心疾患, 腎疾患を持つ患者の場合には留意する<sup>9)</sup>。

- (4) 妊 婦◆適応はあるが, 慎重投与。特に, 妊娠悪阻の時期は胎児器官形成期にあたるので留意する(コホート研究では, 有害性は証明されていない)。

#### 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)

- Kenny GNC : Risk Factors for postoperative nausea and vomiting following gynecological laparoscopy. Anesthesia 1994 ; 49 : 6-10
- Stuart JC, Kan AF, Rowbottom SJ, et al : Acid aspiration prophylaxis for emergency Caesarean section. Anaesthesia 1996 ; 51 : 415-421
- Matok I, Gorodischer R, Koren G, et al : The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy. N Engl J Med 2009 ; 360 : 2528-2535
- Fujii Y, Tanaka, Toyooka H : Prevention of nausea and vomiting with granisetron, droperidol and metoclopramide during and after spinal anesthesia for caesarean section : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Acta Anaesthesiol Scand 1998 ; 42 : 921-925,
- Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. 1996 (III)
- 野中明彦, 鈴木聡美, 玉木章雅, 他 : メトクロプラミドとデキサメタゾン併用が術後の悪心・嘔吐に与える影響。麻酔 2008 ; 57 : 978-982 (I)
- Gan TJ, White PE : FDA "black box" warning regarding use of droperidol for postoperative nausea and vomiting : Is it justified? Anesthesiology 2002 ; 97 : 282
- Ellidokuz E, Kaya D : The effect of metoclopramide on QT dynamicity : double-blind, placebo-controlled, cross-over study in healthy male volunteers. Aliment Pharmacol Ther 2003 ; 18 : 151-155
- Siddique SM, Shariff N, Veswala N, et al : Metoclopramide as a possible cause of prolonged QT and torsade de pointes in a patient with heart failure and renal insufficiency. Ann Intern Med 2009 ; 15 : 502-504

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

●V 局所麻酔薬の「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<sup>+</sup>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<sup>+</sup>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<sup>+</sup>チャンネルに結合して、Na<sup>+</sup>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<sup>+</sup>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。メピバカインの麻酔作用は、リドカイン塩酸塩と同等、プリバカインの1/4倍の力価を持つ。

麻酔作用時間は、硬膜外麻酔ではプリバカインの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<sup>1)</sup>。

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<sup>2)</sup>。

## (3) 薬物動態

①吸収◆帝王切開時に2%メピバカイン5mg/kgを硬膜外腔に単回投与した場合、21.2分後に母体血中最高濃度3.97±0.48μg/mLに達する<sup>3)</sup>。一方、非妊婦を対象とした研究では、2%メピバカイン25mLを硬膜外投与した場合、血漿中濃度は15分後に最高濃度(4.65μg/mL)<sup>4)</sup>であった。

反復投与により、鋸歯状に血中メピバカイン濃度は増加<sup>5)</sup>し、血中濃度は単回投与のほうが持続投与より高くなる<sup>6)</sup>。一般に、血管の豊富な部位に分布したときほど、より急速に大量に吸収され、投与経路により血中濃度は異なる。また同用量を投与した場合、大容量で投与した方が血中濃度は高くなる。

②分布◆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リバカインより低い78%で、α<sub>1</sub>-酸性糖蛋白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。

③代謝および排泄◆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<sup>7)</sup>。代謝時間はリドカインより遅く、プリ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<sup>8)</sup>。

## 2) 適応

(1) 帝王切開術の術中術後の鎮痛

(2) 無痛分娩

## 3) 使用法

メピバカインを硬膜外投与する場合、単回投与または持続投与が可能である。胎児抑制が生じるメピバカインの臍帯静脈血中濃度は約3～8μg/mLであるため、単回投与では約7mg/kg、持続投与の場合は約12mg/kgを超えないよう適宜使用する。単回投与の場合は、少量分割投与することが望ましい。

ただし、メピバカインを産科領域の麻酔で使用することは禁忌ではないが、胎盤移行性が他の局所麻酔薬より比較的高いため、その使用は推奨しない。

### (1) 産科領域における麻酔方法

①硬膜外麻酔・硬膜外ブロック

②仙骨硬膜外ブロック

③伝達麻酔◆傍頸管ブロック、外陰神経ブロック

④浸潤麻酔

⑤脊髄くも膜下麻酔

- (2) 無痛分娩◆自己娩出力を残存させるために、低濃度局所麻酔薬にオピオイドを加えたものを硬膜外鎮痛または脊髄くも膜下麻酔併用硬膜外鎮痛を施行し、運動神経遮断を抑制している。以前はメピバカインを無痛分娩に対し使用することもあったが、現在はロピバカインやブピバカインなどの持続硬膜外投与が一般的である。傍頸管ブロックでは1%メピバカインを約15 mL投与する。
- (3) 帝王切開
- ①硬膜外麻酔◆2%メピバカインを約5 mg/kg使用する。
- ②脊髄くも膜下麻酔◆2%メピバカインを約3 mL (60 mg)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<sup>9)</sup>。
- 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<sup>10)</sup>。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<sup>11)</sup>。
- 4) 注意点
- (1) 低血圧◆局所麻酔中には、妊婦は血行動態を維持するために非妊婦より医学的介入を必要とする率が高いため、基本的に子宮左方転移を行った上で使用し、血圧低下時にはエフェドリン、フェニレフリンなどの昇圧薬投与、輸液などで対処する。
- (2) 局所麻酔薬に対する感受性
- ①妊娠中は、硬膜外腔の解剖学的変化だけでなく、ホルモンの変化の影響が大きく、局所麻酔薬の感受性が増加するため、局所麻酔薬の投与量に注意すべきである。
- ②新生児では、 $\alpha_1$ -酸性糖蛋白が少ないため、薬理学活性を有する非結合型メピバカインの比率が増し、母体の非結合型メピバカインより1.4倍高い<sup>3)</sup>ため、局所麻酔薬の影響が強くあらわれる場合がある。
- ③重症妊娠高血圧症候群など、母体や胎児のアシドーシスがみられる場合、蛋白結合率が低下し、その結果、非結合型の比率が増すため局所麻酔薬の効果が強くあらわれる場合がある。
- (3) 一過性神経障害◆メピバカインの神経毒性はリドカインの1/5～1/6倍である。帝王切開術で2%メピバカインを脊髄くも膜下投与した場合の一過性神経障害の出現率は7.4%であった<sup>11)</sup>。
- (4) 全身毒性
- ①ヒツジでは全身毒性が出現するときのメピバカインの濃度、蛋白結合率は妊娠および非妊娠で差はない<sup>12)</sup>。
- ②ヒトではメピバカインは血中濃度5～6  $\mu\text{g/mL}$ 程度で局所麻酔中毒を発症する。
- ③痙攣や循環虚脱などの重篤な局所麻酔中毒症状を発現した場合は、脂肪乳剤の投与が有効可能性がある。
- (5) 胎児徐脈◆傍頸管ブロック施行時、子宮動脈近傍に高濃度の局所麻酔薬が投与されると、胎児徐脈が生ずる危険性がある。
- (6) 催奇形性◆対象が少数ではあるが、妊娠4カ月までにメピバカインを使用した妊婦から生まれた児の先天性奇形は2倍となる<sup>13)</sup>との報告があるため、この時期の使用には注意が必要である。
- (7) 新生児の神経行動への影響◆新生児の筋緊張や筋力低下、モロー反射や吸吮反射の低下がわずかに認められることがある。
- (8) 授乳◆乳汁への移行は調べられていない。

## 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)
- Benjamin GC : Comparative clinical pharmacology of local anesthetic agents. *Anesthesiology* 1971 ; 35 : 158-167 (Ⅱ-a)
  - Cassuto J, Singlair R, Bondenrovc M : Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006 ; 50 : 265-282 (Ⅲ)
  - 馬場知子, 松金郁郎, 加納竜彦, 他 : 硬膜下帝王切開時のメピバカインの薬物動態. *麻酔* 1987 ; 36 : 1239-1244 (Ⅱ-c)
  - Tucker GT, Moore DC, Bridenbaugh PO, et al : Systemic absorption of mepivacaine in commonly used regional block procedures. *Anesthesiology* 1972 ; 37 : 277-287 (Ⅱ-b)
  - 高崎真弓, 松井一幸, 川崎 洋, 他 : 持続硬膜外麻酔中の血中メピバカイン濃度の推移. *麻酔* 1983 ; 32 : 298-302 (Ⅱ-a)
  - Takasaki M, Ohoka T, Doi K, et al : Blood levels of mepivacaine during continuous epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1987 ; 66 : 337-340 (Ⅰ)
  - Kristerson L, Hoffman P, Hansson E : Fate of mepivacaine in the body : I. Whole-body autoradiographic studies of the distribution of  $^{14}\text{C}$ -labelled mepivacaine in mice. *Acta Pharmacol Toxicol* 1965 ; 22 : 205-212 (Ⅱ-c)
  - 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)
  - 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)

|                                                                                                                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 10) 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 ( 1 )                                                       | 1  |
| 11) Meininger D, Byhahn C, Kessler 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 ( 1 ) | 2  |
| 12) Santos AC, Pedersen H, Harmon TW, et al : Does pregnancy alter the systemic toxicity of local anesthetics? Anesthesiology 1989 ; 70 : 991-995 (動物実験)                                                                         | 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 |

## モルヒネ塩酸塩水和物 morphine hydrochloride hydrate (別名：塩酸モルヒネ)

## モルヒネ硫酸塩水和物 morphine sulfate hydrate (別名：硫酸モルヒネ)

●II 鎮痛薬・拮抗薬 の「モルヒネ塩酸塩水和物, 硫酸塩水和物」の頁へ

●X 小児麻酔薬 の「モルヒネ塩酸塩水和物, 硫酸塩水和物」の頁へ

●XI ペイン 3. オピオイド・オピオイド拮抗薬 の「モルヒネ塩酸塩水和物, 硫酸塩水和物」の頁へ

### 1) 薬理作用

アヘンより精製される強オピオイドである。他のオピオイドと比べ、散剤、錠剤（速放、徐放）、カプセル、顆粒、水剤、注射剤と剤形が豊富である。モルヒネ塩酸塩水和物製剤とモルヒネ硫酸塩水和物製剤が販売されているが、物理化学的特性はほぼ同じであり臨床的に違いはない。

- (1) 作用機序 ◆ 脊髄後角のオピオイド受容体を介して、シナプス前の一次求心性神経終末からのグルタミン酸やサブスタンス P などの神経伝達物質遊離を抑制するとともに、シナプス後の脊髄後角神経に作用し痛覚刺激伝導を抑制する。また中脳水道灰白質や延髄網様体、大縫線核に作用し、脊髄後角に至るアドレナリン作動性神経系およびセロトニン作動性神経系の下行性抑制系を賦活化し、痛覚刺激伝導を制御する。さらに前脳部や扁桃体、視床などの上位中枢にも作用していると考えられている。

臨床的には、モルヒネの注射、内服など全身投与は脳・脳幹部のオピオイド受容体を介する間接的な抑制作用が主体である。一方、硬膜外腔あるいは脊髄くも膜下腔への注入は脊髄後角のオピオイド受容体に対する直接作用と考えられる。

### (2) 薬効

- ①中枢神経系 ◆ モルヒネの中枢神経抑制作用は、大脳皮質に始まり、延髄・脊髄に及ぶ。5～10mg の全身投与で運動中枢、意識、知覚に影響することなく痛覚の感受性を低下させ、鎮痛作用をあらわす。呼吸・咳嗽中枢を抑制し、呼吸抑制作用、鎮咳作用をあらわす。また疼痛患者において、不安、恐怖、不快感などの情動反応を軽減し多幸感をもたらす。増量にしたがい、発揚状態から催眠作用があらわれ、朦朧状態に至り、1 回 30mg の全身投与で深い睡眠に陥る。この経過中に延髄の嘔吐中枢を刺激して嘔気、嘔吐を起こすことがある。

- ②消化器系 ◆ 胃腸管の運動を低下させ、止瀉作用をあらわす。また、膵液や腸液など消化液の分泌を減少させる。

- ③循環器系 ◆ 薬用量では心拍数、血圧にほとんど影響がないが、あっても軽度である。大量では血圧下降があらわれる。

- ④その他 ◆ 体温調節中枢の抑制作用、瞳孔縮小作用、汗腺を除く外分泌腺の分泌抑制作用を示す。

- (3) 薬物動態 ◆ 肝臓における初回通過効果を受けやすい。経口投与された場合、おもに小腸から吸収され、生体内利用率は約 35% 程度である。肝臓の細胞のミクロソーム分画に存在するグルクロニルトランスフェラーゼによって代謝を受け、モルヒネ-3-グルクロニド (M-3-G) ならびにモルヒネ-6-グルクロニド (M-6-G) となるが<sup>1,2)</sup>、後者はμオピオイド受容体に作用し、強い鎮痛作用を示すことが報告されている<sup>3)</sup>。大部分がグルクロン酸抱合体として、24 時間までにほとんどが腎臓、10%程度が胆道系より排泄される。

### (4) 産科領域に関する薬物動態

- ①分娩第 1 期の産婦 6 名と非妊娠女性 13 名に、モルヒネ塩酸塩水和物を筋注または静注した際の消失相半減期は、それぞれの群で 43±19 分ならびに 84±40 分、クリアランスはそれぞれ 3.4±1.4 L/min ならびに 2.0±0.5 L/min であった<sup>4)</sup>。

- ②臍帯静脈穿刺を目的とし、5 名の妊婦に妊娠 26～34 週に合計 14 回の静注を行ったところ、0.13～0.2 mg/kg を投与後 5～74 分の臍帯静脈/母体血濃度はおよそ 1 であった<sup>5)</sup>。

- ③妊娠 35.2±4.2 週の妊婦 10 名において、0.16±0.02 mg/kg を筋注後 30～70 分の母体血濃度と臍帯静脈血濃度はそれぞれ 42±15 ng/mL ならびに 26±12 ng/mL で、臍帯静脈血/母体血濃度は 0.61±0.20 であった<sup>6)</sup>。

- ④分娩中の妊婦に 4～6 mg を硬膜外投与したところ、投与から娩出までが 2 時間以下の 3 症例では新生児の血中濃度が 5～10 ng/mL であった<sup>7)</sup>。

- ⑤帝王切開後の褥婦 7 名に経静脈自己調節鎮痛を行ったところ、最初の 24 時間に 0.58±0.07 mg/kg、次の 24 時間に 0.17±0.06 mg/kg が使用された。12, 24, 36, 48 時間後に、モルヒネおよびモルヒネ-6-グルクロニドが乳汁中に検出されたのは 3 症例のみで、濃度はそれぞれ<1～48 ng/mL ならびに<5～1084 ng/mL であった<sup>8)</sup>。

### 2) 適 応

モルヒネの投与方法には、注射剤としての静注、脊髄くも膜下腔投与、硬膜外腔投与、持続皮下注があり、内服薬として経口投与、坐薬として直腸内投与がある。

またモルヒネ塩酸塩水和物注射剤、モルヒネ塩酸塩水和物錠、モルヒネ塩酸塩水和物末、モルヒネ塩酸塩水和物・アトロピン硫酸塩水和物合剤では、激しい疼痛時における鎮痛に適応がある。製剤によって、激しい咳発作における鎮咳、激しい下痢症状の改善、手術後などの腸管蠕動運動の抑制、麻酔前投薬、麻酔時の補助鎮痛薬としての適応があるが、臨床的に使用される機会は減少している。

産科領域においては、次の適応がある。

- (1) 妊娠中の手術、帝王切開術、産褥期手術における麻酔
- (2) 妊娠中の手術、帝王切開術、産褥期手術における術後鎮痛（脊髄くも膜下投与、硬膜外投与、静注）
- (3) 無痛分娩（静注、筋注、硬膜外投与、脊髄くも膜下投与）

### 3) 使用法

- (1) 麻酔前投薬として筋注◆通常、手術室搬入 30 分前に 0.1～0.2 mg/kg を筋注する。
- (2) 麻酔薬として静注◆麻酔導入および維持における循環変動を最小限にとどめる、吸入麻酔薬の使用量を減らし、術後の呼吸管理や鎮痛を目的とする。通常 0.1～0.4 mg/kg を静注する。
- (3) 硬膜外腔投与◆硬膜外モルヒネ投与は、1979 年 Behar ら<sup>9)</sup>の報告以来、術後痛や癌性疼痛に対して広く行われている。最大の利点は水溶性であって  $\mu$  受容体によく結合するのでごく少量の投与で鎮痛効果が長く持続することができ、副作用も少ないことから術後痛に対して優れた方法であると高く評価されている<sup>10)</sup>。通常、成人には 1 回量として、2～5 mg を生理食塩水 5～10 mL に混じて 1 日 2～3 回分割注入する。効果不十分な場合には 1～2 mg ずつ追加投与するが、24 時間で 10 mg を上限とする。持続投与する場合は、24 時間で 2～4 mg 投与されるように調整する。近年、静注や硬膜外腔投与において自己調節鎮痛方式 (patient-controlled analgesia: PCA) で投与することが多い<sup>11)</sup>。  
帝王切開後には、2～3 mg を単独または局所麻酔薬と併用で単回投与する。反復投与する場合は、8～24 時間空けて投与する。持続投与してもよい<sup>12)</sup>。
- (4) 脊髄くも膜下腔投与◆原則的には、硬膜外腔投与量の 1/10 (0.2～0.5 mg) を脊髄くも膜下腔に投与する。追加投与や持続投与は通常行わない。帝王切開術後の鎮痛として、他の麻酔薬とともに 0.1～0.2 mg を脊髄くも膜下腔に投与する<sup>13)</sup>。
- (5) 無痛分娩における使用
  - ① 静注・筋注◆区域麻酔による無痛分娩が何らかの理由で選択されないときに全身投与による鎮痛を行う。過去には静注では 2～3 mg/2hr、筋注においては 10 mg/3～4 hr を目安に用いられた<sup>12)</sup>。しかし効果発現までの時間が長く、十分な鎮痛効果が得られず、新生児の呼吸抑制作用が強いことから、現在ではモルヒネが用いられることは少ない。通常フェンタニルが用いられる。レミフェンタニルに関するエビデンスは現在集積されつつある。
  - ② 硬膜外投与・脊髄くも膜下投与◆過去に用いられたこともあったが、作用発現までの時間が長いことや遅発性呼吸抑制などの副作用のため、現在ではあまり用いられない。フェンタニルを局所麻酔薬と併用して用いるのが一般的である。

### 4) 注意点

#### (1) 基本的注意点

- ① 母児の呼吸抑制◆どの経路で投与されたモルヒネも母体への呼吸抑制の危険がある。硬膜外または脊髄くも膜下では遅発性の呼吸抑制がみられることがあるので注意すべきである。頻度は高くはないが重度の呼吸抑制を来すことがある<sup>14)</sup>ので、硬膜外または脊髄くも膜下投与後は 20 時間程度の呼吸監視が必要である。少用量で鎮痛効果が得られるため、胎児・乳汁への移行はほとんどない。硬膜外投与から児娩出までの時間が短いときには呼吸抑制を起こす可能性がある<sup>7)</sup>。静注・筋注による無痛分娩では母児ともに呼吸抑制の危険性が高いため注意が必要である。
- ② 作用発現に要する時間◆投与後最大効果を得られるまでの時間は、脊髄くも膜下投与では 45～60 分、硬膜外投与では 60～90 分である。
- ③ 妊婦における用量◆妊娠末期の女性では痛み閾値が上昇していることが報告されており、その機序は脳内麻酔物質の上昇といわれている。よって妊婦へのモルヒネ投与は少用量から行う。特に鎮静状態を維持する際には、誤嚥の危険性から軽い鎮静に留めるべきであり、注意深いタイトレーションが必要である。
- ④ 硬膜外腔投与における注意点◆きわめて稀であるが (0.25～0.40%)、硬膜外モルヒネ投与 7～12 時間後に呼吸抑制が発生する可能性がある (遅発性呼吸抑制)。これは、脳脊髄液中のモルヒネが上行性に脳幹部に達して呼吸抑制を起こすためと考えられる<sup>15)</sup>。
- ⑤ 腎機能障害患者における注意点◆腎不全患者および血液透析患者では、モルヒネ-6-グルクロニドの蓄積によると考えられる遷延性の意識障害または遷延性の呼吸抑制が起きたとの報告がある<sup>16)</sup>。

#### (2) 禁忌

- ① 重篤な呼吸抑制のある患者◆呼吸抑制を増強する。
- ② 気管支喘息発作中の患者◆気道分泌を妨げる。
- ③ 重篤な肝障害のある患者◆昏睡に陥ることがある。
- ④ 慢性肺疾患に続発する心不全の患者◆呼吸不全や循環不全を増強する。
- ⑤ 痙攣状態 (癲癇重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒) にある患者◆脊髄の刺激効果があらわれる。
- ⑥ 急性アルコール中毒の患者◆呼吸抑制を増強する。

⑦アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者

⑧出血性大腸炎の患者◆重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長をきたすことがある。

### (3) 副作用

①呼吸抑制◆延髄の呼吸中枢に対する直接作用で用量依存性に呼吸を抑制する。呼吸数の減少と二酸化炭素に対する感受性低下が特徴的である。モルヒネによる呼吸抑制のピークは静注で5～10分であり、鎮痛使用量での分時換気量の減少は約4～5時間持続する。

モルヒネによる呼吸抑制には、オピオイド拮抗薬（ナロキソン、レバロルフアン等）が拮抗する。しかし、鎮痛作用も拮抗されるので激しい疼痛が再発し、多くの場合はモルヒネの静注が必要になるので、最終的な手段と考えるべきである。とりあえず、モルヒネの投与を中止して人工呼吸しながら、呼吸・疼痛をみながらモルヒネの投与を再開するのがよい。

疼痛患者に対して適切な用量を用いる限り、呼吸抑制が生じる可能性は低い。除痛が得られた状態で呼吸抑制がある場合は、モルヒネの過量投与の可能性があるので減量する。

②血圧低下◆モルヒネは用量依存的に低血圧を引き起こし、麻酔使用量（1～3mg/kg）の静注はもちろん、少量静注でも低血圧が認められることが多い。低血圧発現の機序としては、直接的な心筋収縮力抑制作用は持たないが、ヒスタミン遊離などによる末梢血管拡張にくわえて、中枢作用による交感神経緊張低下、迷走神経・副交感神経緊張亢進の関与が推定されている。

③神経・筋に対する作用◆オピオイドによる筋硬直は体幹筋、特に胸・腹壁筋の硬直が特徴で、自発呼吸だけでなく補助呼吸も困難となることがある。大量投与、急速投与、亜酸化窒素の併用、高齢者などは筋硬直の発生頻度が高く、その程度も強い。

④消化器系に対する作用◆胆道内圧上昇、腸蠕動低下、嘔気・嘔吐、便秘がみられる。オピオイドの平滑筋臓器に対する作用は、おもに末梢作用により胆管、胃、腸管など痙攣させる。胆道内圧は胆管末端部のOddi括約筋の痙攣により上昇する<sup>17)</sup>。

⑤ヒスタミン遊離◆モルヒネはヒスタミンを遊離し、投与部位や顔面、頸部、前胸壁に発赤や蕁麻疹様発赤を認めることがある。

⑥便秘◆長期投与におけるモルヒネの副作用のうち最も頻度が高い。便秘の程度は投与量と相関し、耐性は生じないため、緩下剤を予防的に投与する。対処しない場合、麻痺性イレウスに進展する危険性がある。

⑦嘔気・嘔吐◆モルヒネの投与開始時や増量時に出現することがある。発現頻度は18～66%とされるが、耐性を生じやすく通常1～2週間で軽快することが多い。嘔気・嘔吐は服薬拒否につながることもあるため、制吐薬を予防的に投与する。モルヒネの低用量投与では、鎮痛効果が出ない上に副作用の嘔気・嘔吐だけが出現する危険が高いため、副作用をコントロールしながら「鎮痛量」のモルヒネを投与することが必要である。

⑧眠気◆モルヒネの投与開始時や増量時に出現することがある。速やかに耐性が生じ、数日で軽快することが多い。除痛が得られた状態で、強い眠気を訴える場合には、モルヒネの過量投与の可能性があるので減量する。

⑨口渇◆発現頻度は約50%である。水分摂取を促したり、酸味のあるものや飴を摂取させたりなどして対処する。症状が持続する場合には人工唾液を使用することがある。

⑩搔痒感◆発現頻度は数%であるが、硬膜外投与では15～80%と高率に生じる。抗ヒスタミン薬により対処する。

⑪排尿障害◆発現頻度は1～3%であるが、硬膜外投与では20～70%と高率に生じる。前立腺肥大のある患者では注意を要する。コリン作動薬であるジスチグミンやバタネコール、 $\alpha$ 受容体遮断薬であるタムスロシンを投与する。症状が持続する場合は、導尿カテーテルを留置する。

⑫催奇形性◆マウスおよびラットでモルヒネが中枢神経系・骨形成の異常をきたす報告があった<sup>18)</sup>。ヒトにおける催奇形性は認められていない<sup>19)</sup>。

⑬胎児への影響◆平均妊娠週数35週の妊婦に0.12～0.19mg/kgを筋注したところ、投与後50～60分後に、10症例中8例で胎児の呼吸運動が低下し、8症例中6症例で胎児心拍数がノンストレステストにおいて反応が乏しくなった<sup>6)</sup>。

⑭搔痒感◆産科患者では搔痒感の訴えが多いが、治療を要することは少ない。

⑮乳汁への移行◆帝王切開後の鎮痛目的で静脈投与する用量では乳汁移行による影響はほとんどないと考えられる<sup>8)</sup>。

### 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) Yeh SY : Urinary excretion of morphine and its metabolites in morphine-dependent subjects. J Pharmacol Exp Ther 1975 ; 192 : 201-210 (Ⅱ-a)
- 2) Boerner U, Abbott S, Roe RL : The metabolism of morphine and heroin in man. Drug Metab Rev 1975 ; 4 : 39-73 (Ⅲ)
- 3) Pasternak GW, Bodnar RJ, Clark JA, et al : Morphine-6-glucuronide, a potent mu agonist. Life Sci 1987 ; 41 : 2845-2849 (動物実験)
- 4) Gerdin E, Salmonson T, Lindberg B, et al : Maternal kinetics of morphine during labour. J Perinat Med 1990 ; 18 : 479-487 (Ⅱ-c)
- 5) Gerdin E, Rane A, Lindberg B : Transplacental transfer of morphine in man. J Perinat Med 1990 ; 18 : 305-312 (Ⅱ-c)
- 6) Kopecky EA, Ryan ML, Barrett JF, et al : Fetal response to maternally administered morphine. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 183 : 424-430 (Ⅱ-c, Ⅱ-a)
- 7) Nybell-Lindahl G, Carlsson C, Ingemarsson I, et al : Maternal and fetal concentrations of morphine after epidural administration during labor. Am J Obstet Gynecol 1981 ; 139 : 20-21 (Ⅱ-c)

- 8) Baka NE, Bayoumeu F, Boutroy MJ, et al : Colostrum morphine concentrations during postcesarean intravenous patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 2002 ; 94 : 184-187 (Ⅱ-c) 1
- 9) Behar M, Magora F, Olshwang D, et al : Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet* 1979 ; 1 : 527-529 (Ⅱ-a) 2
- 10) Cousins MJ, Mather LE : Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology* 1984 ; 61 : 276-310 (Ⅲ) 3
- 11) Plummer JL, Owen H, Ilsley AH, et al : Morphine patient-controlled analgesia is superior to meperidine patient-controlled analgesia for postoperative pain. *Anesth Analg* 1997 ; 84 : 794-799 (Ⅱ-a) 4
- 12) Sinatra RS, Ayoub CM, Sevarino FB : Postcesarean analgesia : patient-controlled analgesia and neuraxial techniques, *Textbook of obstetric anesthesia*. Edited by Birnback DJ, Gatt SP, Datta S. New York, Churchill Livingstone, 2000, pp 320-341 (Ⅲ) 5
- 13) Dahl JB, Jeppesen IS, Jorgensen H, et al : Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia : a qualitative and quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 1999 ; 91 : 1919-1927 (Ⅰ) 6
- 14) Kato R, Shimamoto H, Terui K, et al : Delayed respiratory depression associated with 0.15 mg intrathecal morphine for cesarean section : a review of 1915 cases. *J Anesth* 2008 ; 22 : 112-116 (Ⅱ-c) 7
- 15) Rawal N, Wattwil M : Respiratory depression after epidural morphine - an experimental and clinical study. *Anesth Analg* 1984 ; 63 : 8-14 (Ⅱ-a) 8
- 16) Osborne R, Joel S, Grebenik K, et al : The pharmacokinetics of morphine and morphine glucuronides in kidney failure. *Clin Pharmacol Ther* 1993 ; 54 : 158-167 (Ⅱ-a) 9
- 17) Radnay PA, Duncalf D, Novakovic M, et al : Common bile duct pressure changes after fentanyl, morphine, meperidine, butorphanol and naloxone. *Anesth Analg* 1984 ; 63 : 441-444 (Ⅰ) 10
- 18) モルヒネ塩酸塩水和物, 日本医薬品集 2007 年版, 2436-2441, じほう, 東京(Ⅲ) 11
- 19) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ : Morphine, *Drugs in pregnancy and lactation*, 6th Edition. Philadelphia, Lippincott Williams &Wilkins, 2001 (Ⅱ-a) 12

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

●V 局所麻酔薬の「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、心臓の神経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<sup>1)</sup>。

- (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<sup>2)</sup>。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<sup>2)</sup>。

①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<sup>3)</sup>。

②外国人の正常妊婦と妊娠糖尿病妊婦に、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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。

③母体に3mg/kgを静注した場合に母体血中濃度は2.8μg/mLに対して、臍帯静脈は1.6μg/mLでUV/MAは0.5から0.7とやや高い<sup>6)</sup>。リドカインの分子量は271であり、胎盤は分子量600以下の薬物を透過するので、胎盤を受動拡散により通過する。胎盤移行はpHにも影響を受ける。分娩によって過換気からアルカローシスになれば非イオン型のリドカインが増加し、胎盤通過性は上昇する可能性がある。

④新生児では、α<sub>1</sub>酸性糖蛋白が低く、遊離リドカイン濃度は上昇する。肝臓のチトクロームP450のCYP3A4により代謝されるが、生下時には活性が低い。胎児へ大量に移行した場合の薬物動態の特徴を理解する必要がある。

### 2) 適 応

リドカインは局所麻酔薬と抗不整脈薬として用いられる。適応や用量は非妊婦と同様であるが、投与による母体、胎児、新生児への影響の特徴を理解する必要がある。局所麻酔薬としては硬膜外投与の使用が多いと考えられる。

- (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) 脊髄くも膜下麻酔薬として使用 ◆脊髄くも膜下麻酔に用いることも可能であるが、産科領域での使用は限られている。

- (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。

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 | —        |
| 脊髄くも膜下麻酔*      | —        | —          | —          | 40 ~ 100 |

\*: サドルブロックとして会陰部等の手術・腔の手術等・無痛分娩に 1.3 ~ 1.7 mL を用いる。

### 3) 使用法

高濃度リドカインの神経毒性の観点から脊髄くも膜下麻酔ではほとんど使用されなくなった。傍頸管ブロックで母体死亡例が報告されており<sup>7)</sup>、胎児への影響も大きいこと<sup>8)</sup>から、ブロック自体の是非が問われている。妊娠中の外科手術などで神経ブロックや局所浸潤麻酔、気管内への噴霧などの可能性がある。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。

現在は、無痛分娩での硬膜外麻酔に長時間持続投与を行う際には、ブピバカイン、レボブピバカイン、ロピバカインなどの分離麻酔に優れた局所麻酔薬を投与することが多い。リドカインの硬膜外投与はテストドーズや手術麻酔における硬膜外投与などに限られてくる。アドレナリン (10 ~ 15 µg) 添加を用いたテストドーズでは、1 分以内の心拍数 10 bpm 以上の増加で血管内投与を疑い、2 分以内の知覚消失で脊髄くも膜下投与を疑う。陣痛が生じている場合は頻脈がマスクされるので行わない。アドレナリンの子宮血流への影響も考慮すると、実際に投与する薬液を少量分割投与しながら注意深く観察することでテストドーズとする方法が有効である。脊髄くも膜下や血管内への誤投与の危険性を除外するために吸引テストを行いながら投与の度に少量分割投与を行い、患者を観察する。

- 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 200 mg を最大用量として、脊髄くも膜下麻酔には 1 回 100 mg 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 15 mg 以下で用いる。
- ③ 外用液には 200 mg 以下で、ビスカスには 1 回 300 mg 以下で、外用ゼリーは尿道麻酔で女性には 100 mg 以下で用いる。

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 | 脊髄くも膜下麻酔 | 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 300 mg (15 mL) 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 ~ 40 mg (1 ~ 5 回噴霧) を用いる。\*5: 通常成人には 80 ~ 200 mg (2 ~ 5 mL) 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 (10 µg/mL) 含有、2% 製剤は 1:80000 アドレナリン (12.5 µg/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。

- 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<sup>9)</sup>。
- 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。
- ⑥帝王切開術の硬膜外麻酔
- a)例えば、必要遮断範囲Th4を得たいとき、L2~3またはL3~4より穿刺し頭側に4cm挿入し、2%リドカイン15~24mLを3mLずつ少量分割投与する。症例に応じて投与量は増減する。追加投与量は8~12mLを少量分割投与する。フェンタニル100μgを追加投与することにより麻酔効果が増強する。
- b)硬膜外麻酔では交感神経遮断から血圧低下をきたす。母体低血圧は子宮血流減少を招いて、児の状態を悪化させる危険性があるため、低血圧を最大限予防する必要がある。品質液や膠質液の急速輸液負荷、子宮左方転位による仰臥位低血圧症候群の予防、血圧低下の徴候がみられたらエフェドリン4~8mgまたはフェニレフリン50~100μgを静注して治療し、必要に応じて反復投与する。
- ⑦妊娠中の手術における硬膜外麻酔◆臨床使用量では胎児や新生児に問題ないと考えられている。妊娠子宮が大きくなる妊娠20週前後よりあとでは子宮左方移動が子宮血流を維持するために有効である。
- ⑧無痛分娩◆3) 使用法で述べたとおり、一般的には長時間作用性の局所麻酔薬が用いられるが、無痛分娩のカテーテルを用いて緊急帝王切開に移行する場合は2%リドカイン9~15mLを少量分割投与する。

#### 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。
- ③硬膜外麻酔の緊急事態として、脊髄くも膜下投与から高位脊髄くも膜下麻酔もしくは全脊髄くも膜下麻酔による呼吸停止、高度不整脈や心停止がある。緊急気管挿管や全身麻酔、呼吸循環補助のできる体制で麻酔を行う必要がある。
- ④血管内注入◆妊婦の硬膜外腔の血流増加による偶発的な局所麻酔薬の血管内注入の増加が指摘されている。
- ⑤胎児への影響◆胎児へは子宮還流の変化や胎盤移行によって影響を及ぼす。子宮還流は母体の血圧、胎盤移行は蛋白結合率、胎児のpH、胎盤における吸収によって調節される。母体の血中濃度が上昇すれば比例して臍静脈の濃度も上昇し、母体と胎児の蛋白結合率が同じであれば、胎児から母体への移行より母体から胎児への移行率の方がはるかに高く、胎児のpHが下がると移行率が上昇する。
- ⑥授乳への影響◆帝王切開時の硬膜外麻酔にリドカインを使用した際、その代謝物を含め乳汁に分泌されるものの、アプガースコア、ならびに新生児に対し何の合併症をもたらすことはなかったとされている。

##### (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ブチロフェノン系・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、急性腹痛、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) 催奇形性 ◆妊娠初期に問題となる催奇形性は FDA の pregnancy category では B である。ラットの研究ではヒトの 6.6 倍の投与量で児に与える危険性がなかった<sup>10)</sup>。催奇形性に関するヒトの妊婦のデータはない。硬膜外麻酔に用いられたリドカインに胎児が曝露されると、新生児に一過性のわずかな神経行動の変化をきたす可能性が指摘された<sup>11)</sup>が、その後の研究でそのような異常は認められなかった<sup>12)</sup>。

## 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) 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)
  - 4) 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)
  - 5) Burm AG : Clinical pharmacokinetics of epidural and spinal anaesthesia. *Clin Pharmacokinet* 1989 ; 16 : 283-311 (Ⅲ)
  - 6) Shnider SM, Way EL : The kinetics of transfer of lidocaine (Xylocaine) across the human placenta. *Anesthesiology* 1968 ; 29 : 944-950
  - 7) Berger GS, Tyler CW, Harrod EK : Maternal deaths associated with paracervical block anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 1974 ; 118 : 1142-1143
  - 8) Goodlin RC, Crocker K, Haesslein HC : Post-paracervical block bradycardia: its prediction and preventability. *Am J Obstet Gynecol* 1976 ; 125 : 665-667
  - 9) 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)
  - 10) Martin LV, Jurand A : The absence of teratogenic effects of some analgesics used in anaesthesia. Additional evidence from a mouse model. *Anaesthesia* 1992 ; 47 : 473-476
  - 11) Scanlon JW, Brown WU-Jr, Weiss JB, et al : Neurobehavioral responses of newborn infants after maternal epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1974 ; 40 : 121-128
  - 12) Abboud TK, Khoo SS, Miller F, et al : Maternal, fetal, and neonatal responses after epidural anesthesia with bupivacaine, 2-chloroprocaine, or lidocaine. *Anesth Analg* 1982 ; 61 : 638-644

## 硫酸マグネシウム水和物 magnesium sulfate hydrate

●Ⅷ 循環作動薬 の「硫酸マグネシウム水和物」の頁へ

### 1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆マグネシウムはカルシウム拮抗作用を有する。カルシウムチャネルはすべての興奮性細胞に存在し、筋収縮・神経伝達物質遊離・分泌機能などに関与し、心臓の細胞内へのカルシウム流入は心刺激伝導路の興奮の維持や不整脈発生に関与している。細胞外マグネシウムは細胞内へのカルシウム流入を抑制し、カルシウム拮抗薬と同様の作用を発揮する。細胞内のマグネシウムは筋小胞体からのカルシウム遊離を抑制し、虚血再灌流後に起こるマグネシウム枯渇による心筋細胞内のカルシウム過剰負荷とそれに伴う活性酸素種の生成を抑制する。マグネシウムの作用は直接的ではなく、カルシウムのほかナトリウム、カリウムなどの心血管系調節因子を介したものである。エネルギー代謝酵素の装飾因子としての機能は重要である。

①骨格筋に対する作用 ◆神経終板においてアセチルコリン放出を抑制し、筋細胞の興奮を抑制する。

②平滑筋に対する作用 ◆cAMP 系へ作用し、筋小胞体からのカルシウム流出抑制をする。すなわち、脱分極にカルシウムイオンの細胞内への流入を抑制し、細胞外への流出を促進することで、アクチンとミオシンの滑り込みによる筋収縮を抑制する。

③神経細胞に対する作用 ◆電位依存性 L 型および N 型カルシウムチャネルでのカルシウムイオンの流入を抑制し、シナプス前からの神経伝達物質の遊離を抑制する。またイノシトール-3-リン酸 (IP3) 依存性カルシウムチャネルや IP3 結合に対する非競合的抑制、細胞内ストアからのカルシウムイオン遊離を担うカルシウムチャネル受容体のリアノジン受容体の拮抗作用も有する。これらの他、電位依存性に N-メチル-D-アスパルギン酸 (NMDA) 受容体チャネルを遮断し、非競合的に NMDA 誘導性カルシウムイオン電流を抑制する。

### (2) 薬効

①筋注または静注により、中枢神経系の抑制と骨格筋弛緩が起こる。心筋および血管平滑筋に対しては、カルシウム拮抗作用、β受容体遮断作用、抗血小板作用を介して血管拡張作用、抗不整脈作用、虚血後の心筋保護作用などを発揮する。

②産科領域では、末梢の神経筋伝達抑制に加えて、中枢神経の抑制作用により、子宮筋弛緩作用、抗痙攣作用を目的に用いられる。

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<sup>1-5)</sup>

(3) 薬物動態 ◆成人に 2.5g を単回静注すると、血清マグネシウム値は、投与後 1~2 時間で最高値約 5mEq/L となり、以後漸減して 12 時間後には投与前値に戻る。

### (4) 産科領域に関する薬物動態

①切迫早産患者に硫酸マグネシウム 4g を生理食塩水 100mL に溶解し、30~40 分で静注し、その後 1g/hr で維持すると、硫酸マグネシウムは投与後 30 分で  $1.91 \pm 0.06 \text{ mg/dL}$  から  $4.60 \pm 0.71 \text{ mg/dL}$  と有意に上昇し、以後緩やかに低下し 2 時間以降は  $3.65 \sim 3.88 \text{ mg/dL}$  の間を推移した<sup>6)</sup>。

②妊娠高血圧症候群の妊婦で胎児への影響を調べると、硫酸マグネシウム投与妊婦では、母体マグネシウム濃度の平均  $3.30 \text{ mg/dL}$  に対して、胎児マグネシウム濃度は平均  $2.93 \text{ mg/dL}$  で、母体の 0.88 倍の値を示し、胎児のマグネシウム濃度は出生後 24 時間後にはじめて非投与群の値に戻った<sup>7)</sup>。

③母乳中には血清濃度の 2 倍にまで上昇するが、投与中止により 48 時間後には非投与群の値にまで戻った<sup>8)</sup>。

④排泄は腎を介して行われるので腎機能障害では使用量を減らす必要がある。妊娠高血圧腎症の患者でも、投与後 24 時間以上では 90% 以上が尿中排泄された<sup>9)</sup>。

### 2) 適 応

(1) 切迫早産における子宮収縮の抑制

(2) 重症妊娠高血圧症候群における発症抑制および治療

(3) 低マグネシウム血症

(4) 循環器疾患 (Ⅷ. 循環作動薬の項参照)

(5) 気管支喘息

(6) 無痛分娩および帝王切開術時の鎮痛補助

### 3) 使用法

販売されている硫酸マグネシウム水和物注射剤(マグセント<sup>®</sup>注、静注用マグネゾール<sup>®</sup>)は、いずれも 10% (0.1g/mL) である。

(1) 切迫早産における子宮収縮の抑制 ◆初回量として硫酸マグネシウム 2~4g (マグセント<sup>®</sup>注: 10%硫酸マグネシウム水和物溶液 20~40mL) を 20 分以上かけて静注した後に 1g/hr で維持する。子宮収縮が抑制されない場合には 0.5g/hr ずつ増量し、最大投与量は 2g/hr までとする。この場合に持続注入ポンプを用いる。子宮収縮抑制後は症状を観察しながら漸減させ、子宮収縮の再発がみられないことが確認できれば中止する。投与期間は 48 時間を原則とし、それ以上継続する場合には治療上の有益性が危険性を

上回ると判断された場合とする。

- (2) 重症妊娠高血圧症候群における発症抑制◆治療目的には初回量として硫酸マグネシウム 2～4g（10%硫酸マグネシウム水和物溶液 20～40 mL）を緩徐に静注する。予防目的には切迫早産の予防目的に準じ、硫酸マグネシウム 2～4g を緩徐に静注した後に 1～2g/hr で維持することもある。
- (3) 持続静注◆硫酸マグネシウム 30～45mg/kg を緩徐注入した後、10～15mg/kg/hr で持続注入する<sup>1)</sup>。
- (4) 脊髄も膜下腔への投与◆局所麻酔薬またはオピオイドと硫酸マグネシウム 50mg を併用投与する<sup>2,3)</sup>。
- (5) 硬膜外腔への投与◆局所麻酔薬またはオピオイドと硫酸マグネシウム 500mg を併用投与する<sup>4,5)</sup>。ただし反復投与の安全性は確立されていない。

#### 4) 注意点

##### (1) 基本的注意点と副作用

- ①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<sup>®</sup>注、子癇予防および治療には静注用マグネゾール<sup>®</sup>を用いるとされていたが、2013 年 3 月の添付文書改訂で、マグセント<sup>®</sup>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。
- ②腎機能障害の患者では排泄障害により高マグネシウム血症を起こすので減量が必要である。
- ③低カリウム/カルシウム血症患者では、低カリウム/カルシウムを助長する可能性がある。
- ④投与中に一過性に血糖値が上昇することがあるので、特に糖尿病患者では注意を要する。
- ⑤胎児移行があるので、胎児心拍モニター上では基線細変動の減少、胎児呼吸運動の減少をきたすことがあるので非ストレステストやバイオフィジカルプロファイルの解釈には注意を要する。新生児においては傾眠、筋緊張低下、心抑制、腎障害、壊死性腸炎、胎便栓症候群、脳出血の増強、骨異常の可能性などを考慮すべきである。
- ⑥投与前の呼吸数が 16 回/min 以下、投与前 4 時間の尿量が 100 mL（または時間尿量が 30 mL）に満たない場合には投与を見合わせる。また前述のごとく新生児移行があるので分娩前 2 時間は静注を控える。
- ⑦使用中はマグネシウム中毒を防止するために慎重な観察をする。嘔気、熱感、皮膚紅潮、複視、眠気、早口で不明瞭な発語、膝蓋腱反射の低下/消失、眼瞼下垂、呼吸抑制（呼吸数低下、呼吸苦）、房室ブロックなどの心電図異常がみられた場合には速やかに血中濃度を調べ、異常高値であった場合には投与を中止して、必要があれば呼吸循環管理のもとにカルシウム製剤の投与等の適切な処置を行う。
- ⑧急速投与では一過性の徐脈、低血圧が起こりうる。
- ⑨尿崩症では水、電解質異常の悪化または誘発の可能性があり。
- ⑩貧血症では、それが助長される可能性がある。
- ⑪イレウス（腸管麻痺）が起こる可能性がある。
- ⑫横紋筋融解症の可能性があり。
- ⑬一般的に血清中マグネシウム濃度が、3～5 mg/dL（2.5～4.2 mEq/L）で嘔気、熱感が、5～7 mg/dL（4.2～5.8 mEq/L）で傾眠、構音障害が、7～10 mg/dL（5.8～8.3 mEq/L）で膝蓋腱反射の低下/消失、心電図上 PQ 延長、QRS 開大がそれぞれみられる。15 mg/dL（12.5 mEq/L）を超えると呼吸抑制/停止、18 mg/dL（15 mEq/L）を超えると房室ブロック～心停止の可能性があるとされている。
- ⑭母体に中毒が生じた場合には、8.5%グルコン酸カルシウム 5～10 mL を 3 分以上かけて静注する。新生児に高マグネシウム血症がみられた場合には、グルコン酸カルシウム 100～200 mg/kg を 5 分以上かけて静注、または 100～300 mg/kg/day を持続静注することで治療する。

##### (2) 禁忌

- ①重症筋無力症の患者◆アセチルコリン放出抑制による骨格筋弛緩を起こすことがある。
- ②心ブロックの既往歴のある患者◆洞房結節インパルス生成速度の遅延と伝導時間の持続助長することがある。
- ③低張性脱水症の患者◆低張性脱水症が悪化することがある。

##### (3) 相互作用

- ①ニフェジピン◆高度低血圧、神経筋遮断効果が増強することが知られている<sup>10)</sup>。
- ②アミノグリコシド系の抗生物質◆神経筋遮断効果が増強し、また新生児に呼吸停止をきたした報告がある。
- ③他の子宮筋弛緩薬、特にリトリン塩酸塩◆肺水腫がしばしば見られるので、呼吸苦がなくても使用中の妊婦の酸素化能に問題がないかどうか確認する必要がある<sup>11)</sup>。これは特に妊娠高血圧症候群や多胎で発生率が高いので注意を要する。
- ④スキサメトニウム◆硫酸マグネシウム使用患者に帝王切開術が必要となり全身麻酔をやむなく選択する場合には、特にスキサメトニウムの投与後に血清カリウム値が異常となる症例や<sup>12)</sup>、心停止の報告もあるため、慎重な投与が必要となる。
- ⑤非脱分極性筋弛緩薬◆作用時間の大幅な延長の可能性があるので<sup>13,14)</sup>、帝王切開術後においても長時間の呼吸管理が必要となる場合もある。

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。

## 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) Lee DH, Kwon IC : Magnesium sulphate has beneficial effects as an adjuvant during general anaesthesia for Caesarean section. Br J Anaesth 2009 ; 103 : 861-866 ( I )
- 2) Buvanendran A, McCarthy RJ, Kroin JS, et al : Intrathecal magnesium prolongs fentanyl analgesia: a prospective, randomized, controlled trial. Anesth Analg 2002 ; 95: 661-666 ( I )
- 3) Malleeswaran S, Panda N, Mathew P, et al : A randomised study of magnesium sulphate as an adjuvant to intrathecal bupivacaine in patients with mild preeclampsia undergoing caesarean section. Int J Obstet Anesth 2010 ; 19 : 161-166 ( I )
- 4) Sun J, Wu X, Xu X, et al : A comparison of epidural magnesium and/or morphine with bupivacaine for postoperative analgesia after cesarean section. Int J Obstet Anesth 2012 ; 21 : 310-316 ( I )
- 5) Yousef AA, Amr YM : The effect of adding magnesium sulphate to epidural bupivacaine and fentanyl in elective caesarean section using combined spinal-epidural anaesthesia: a prospective double blind randomised study. Int J Obstet Anesth 2010 ; 19 : 401-404 ( I )
- 6) Takeuchi K, Inui M, Mori T : Influences of magnesium sulfate on maternal calcium metabolism in preterm labor. Nippon San-ka Fujinka Gakkai Zasshi 1992 ; 44 : 1443-1449 ( II-c )
- 7) McGuinness GA, Weinstein MM, Cruikshank DP, et al : Effects of magnesium sulfate treatment on perinatal calcium metabolism. II. Neonatal responses. Obstet Gynecol 1980 ; 56 : 595-600 ( II-b )
- 8) Cruikshank DP, Varner MW, Pitkin RM : Breast milk magnesium and calcium concentrations following magnesium sulfate treatment. Am J Obstet Gynecol 1982 ; 143 : 685-688 ( II-b )
- 9) Cruikshank DP, Pitkin RM, Donnelly E, et al : Urinary magnesium, calcium, and phosphate excretion during magnesium sulfate infusion. Obstet Gynecol 1981 ; 58 : 430-434 ( II-c )
- 10) Snyder SW, Cardwell MS : Neuromuscular blockade with magnesium sulfate and nifedipine. Am J Obstet Gynecol 1989 ; 161 : 35-36 ( 症例報告 )
- 11) Samol JM, Lambers DS : Magnesium sulfate tocolysis and pulmonary edema : the drug or the vehicle? Am J Obstet Gynecol 2005 ; 192 : 1430-1432 ( II-b )
- 12) Sato K, Nishiwaki K, Kuno N, et al : Unexpected hyperkalemia following succinylcholine administration in prolonged immobilized parturients treated with magnesium and ritodrine. Anesthesiology 2000 ; 93 : 1539-1541 ( 症例報告 )
- 13) Sinatra RS, Philip BK, Naulty JS, et al : Prolonged neuromuscular blockade with vecuronium in a patient treated with magnesium sulfate. Anesth Analg 1985 ; 64 : 1220-1222 ( 症例報告 )
- 14) Kwan WF, Lee C, Chen BJ : A noninvasive method in the differential diagnosis of vecuronium-induced and magnesium-induced protracted neuromuscular block in a severely preeclamptic patient. J Clin Anesth 1996 ; 8 : 392-397 ( 症例報告 )

## 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)

●V 局所麻酔薬の「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  $\text{Na}^+$  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<sup>1)</sup>。同じ長時間作用性局所麻酔薬であるロビ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<sup>2,3)</sup>。
- (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でロビバカインよりも強く<sup>4,5)</sup>、運動神経遮断作用は、ブピバカインより弱くロビバカインより強い<sup>6-8)</sup>。
- (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。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<sup>9)</sup>。
  - 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。
  - ④ 最小局所麻酔薬濃度 (minimum local analgesic concentration: MLAC) ◆分娩第 1 期の妊婦のうち 50% で有効な最小局所麻酔薬濃度は、レボブピバカイン 0.083%、ラセミ体ブピバカイン 0.081% であり、両薬の力価の差は 2% であると報告されている。しかし、0.25%レボブピバカイン製剤は 2.5 mg/mL の遊離塩基を含む（レボブピバカインとして 2.5 mg/mL を含む）のに対し、ラセミ体ブピバカイン製剤はブピバカイン塩酸塩 2.5 mg/mL を含んでいる。したがって、モル濃度を考慮すると、レボブピバカインはラセミ体ブピバカインよりも力価が 13% 低いことになる<sup>10)</sup>。

### 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) 用法

- (1) 硬膜外麻酔
  - ① 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 無痛分娩
    - a) 0.25%レボブピバカイン 10 mL を硬膜外単回投与し、0.25%ラセミ体ブピバカイン 10 mL と比較した研究<sup>11)</sup>では、効果発現時間、効果持続時間、麻酔効果の全てにおいて有意差を認めなかった。レボブピバカインの効果発現時間は投与後 12 分、効果持続時間は 49 分であった。この研究では、運動遮断について、Bromage スコア 0 の患者は、レボブピバカイン初回投与後は 84%、追加投与後は 66% と、追加投与後に下肢筋力低下を示す患者が増加したと報告している。母体の不快感を減らし、分娩経過に対する影響を最小限とするためには、運動遮断を生じない低濃度レボブピバカインを用いるほうがよいと考えられる。
    - b) レボブピバカインにフェンタニル 2  $\mu\text{g/mL}$  を添加することで、MLAC を 0.091% から 0.047% に低下させることができたことが報告されている<sup>12)</sup>。また、0.0002% フェンタニルを添加した 0.1%レボブピバカインを硬膜外 PCA 投与し、ロビバカインと比較した研究では、レボブピバカインの効果発現時間、効果持続時間、鎮痛の質、運動感覚遮断の程度、局所麻酔薬消費量、分娩様式、新生児の状態、母体の満足度全てにおいて差を認めなかった<sup>13)</sup>。
    - c) CSE (combined spinal-epidural analgesia) 用いた無痛分娩の研究<sup>14)</sup>において、0.125%レボブピバカイン (sufentanil とアドレナリン添加) をはじめに 2 mL 脊髄くも膜下投与した群では、0.125%ラセミ体ブピバカイン使用群との間で、効果発現時間、効果持続時間に有意差を認めなかったが、ラセミ体ブピバカイン投与群では、34% に Bromage スコア 1 の運動遮断を認めたの

に対し、レボブピバカイン投与群では、運動遮断を認めなかった。レボブピバカインの運動遮断がブピバカインよりも少ないのであれば、無痛分娩の際に長所となるかもしれない。

- ③帝王切開術◆予定帝王切開術において、0.5%レボブピバカイン 30 mL を硬膜外投与し、0.5%ラセミ体ブピバカイン 30 mL と比較した研究<sup>15)</sup>において、レボブピバカインは、投与後 8.2±4.7 分で Th4 から Th6 の高さまで知覚遮断をえて、投与後 17.2±12.16 分で運動遮断をえた。レボブピバカイン投与群では、知覚遮断が完全に回復するまでの時間は、451.0±68.9 分、運動遮断が完全回復するまでの時間は、241.2±89.59 分であった。レボブピバカインは硬膜外投与後 0.49 時間後に最高血中濃度 1.017 µg/mL に達した。これらに加え、術中の筋弛緩の程度や患者による鎮痛評価、臍動脈血 pH は、両薬の間に有意差を認めなかった。有意差はないものの、低血圧の頻度、エフェドリン投与量はレボブピバカインで少ない傾向にあった。これらより、帝王切開術の硬膜外麻酔において、0.5%レボブピバカインは 0.5%ブピバカインと同等に有効であると考えられる。
- (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<sup>5)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>16,17)</sup>。
- 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<sup>18)</sup>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<sup>19)</sup>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<sup>20)</sup>。
- 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<sup>21)</sup>。
- 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<sup>21)</sup>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。
- ④0.75%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<sup>20)</sup>。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) 産科領域における注意点

- ①傍子宮頸管ブロックには使用しないこと◆局所麻酔薬の注射部位近傍には、子宮血管、胎児先進部があるため、血管内誤注入による母体心停止の危険性、胎児に吸収されることによる胎児徐脈、周産期死亡の危険性がある<sup>23)</sup>。
- ②催奇形性◆妊娠前から妊娠末期にかけてレボブピバカイン 30 mg/kg を皮下注したラットにおいて催奇形性を認めなかった。妊娠成立後から妊娠末期にかけてレボブピバカイン 18 mg/kg を皮下注したラット、および 20 mg/kg を皮下注したウサギにおいて、催奇形性を認めなかった<sup>24)</sup>。
- ③母体に投与中の授乳◆レボブピバカインと授乳の関係を直接調べた文献はない。
- a) Ortega らは、27 例の予定帝王切開術の麻酔をラセミ体ブピバカインとリドカインの硬膜外麻酔で行い、麻酔開始から 2, 6, 12 時間後の乳汁中濃度、血漿中濃度を測定し、AUC から乳汁/血漿比を導いた<sup>25)</sup>。結果、投与後 12 時間の乳汁/血漿比は、リドカイン、

ラセミ体ブピバカインそれぞれで、 $1.07 \pm 0.82$ ,  $0.34 \pm 0.24$ と低値を示した。

b) 帝王切開術後鎮痛のために、0.25%ラセミ体ブピバカインを0.7mL/hrで持続硬膜外投与した群とジクロフェナクのみで術後鎮痛を行った群を比較した研究<sup>26)</sup>では、母体に硬膜外投与した群の方が、母体の鎮痛効果に優れ、術後11日目までの母乳摂取量、授乳量、児の体重増加率全てにおいて対照群よりも多かった。Recommendations for Drugs in the Eleventh WHO Model List of Essential Drugsでは、ラセミ体ブピバカイン投与中の授乳は可能であるとしている。

④胎盤通過性◆帝王切開術において、0.5%レボブピバカインと0.5%ラセミ体ブピバカインをそれぞれ硬膜外投与し、薬物動態を調べた研究<sup>15)</sup>では、レボブピバカインの臍帯静脈血/母体静脈血濃度比は、0.303であり、ラセミ体ブピバカインの0.254と有意差を認めなかった。レボブピバカイン、ロピバカイン、ラセミ体ブピバカインを妊娠ヒツジに静注し、硬膜外投与した際と同等の血中濃度を得た研究<sup>27)</sup>では、3薬物の全てが胎児の状態を悪化させることがなく、母体血中濃度、胎児血中濃度、胎児組織中濃度は3薬物で有意差を認めなかった。レボブピバカインは、ラセミ体ブピバカインと同等の低い胎盤通過性であると考えられる。

### (3) 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。

(4) 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。

## 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) 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)
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) Koch T, Fichtner A, Schwemmer U, et al : Levobupivacaine for epidural anaesthesia and postoperative analgesia in hip surgery : a multi-center efficacy and safety equivalence study with bupivacaine and ropivacaine. Anaesthesist 2008 ; 57 : 475-482 (Ⅰ)
- 6) Lacassie HJ, Columb MO : The relative motor blocking potencies of bupivacaine and levobupivacaine in labor. Anesth Analg 2003 ; 97 : 1509-1513 (Ⅰ)
- 7) 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)
- 8) Muguruma T, Sakura S, Kirihara Y, et al : Comparative somatic and visceral antinociception and neurotoxicity of intrathecal bupivacaine, levobupivacaine, and dextrobupivacaine in rats. Anesthesiology 2006 ; 104 : 1249-1256 (動物実験)
- 9) 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)
- 10) Lyons G, Columb M, Wilson RC, et al : Epidural pain relief in labour : potencies of levobupivacaine and racemic bupivacaine. Br J Anaesth 1998 ; 81 : 899-901 (Ⅰ)
- 11) Burke D, Henderson DJ, Simpson AM, et al : Comparison of 0.25% S(-)-bupivacaine with 0.25% RS-bupivacaine for epidural analgesia in labour. Br J Anaesth 1999 ; 83 : 750-755 (Ⅰ)
- 12) Robinson AP, Lyons GR, Wilson RC, et al : Levobupivacaine for epidural analgesia in labor ; the sparing effect of epidural fentanyl. Anesth Analg 2001 ; 92 : 410-414 (Ⅰ)
- 13) Purdie NL, McGrady EM : Comparison of patient-controlled epidural bolus administration of 0.1% ropivacaine and 0.1% levobupivacaine, both with 0.0002% fentanyl, for analgesia during labour. Anaesthesia 2004 ; 59 : 133-137 (Ⅰ)
- 14) Vercauteren MP, Hans G, Decker KD, et al : Levobupivacaine combined with sufentanil and epinephrine for intrathecal labor analgesia : a comparison with racemic bupivacaine. Anesth Analg 2001 ; 93 : 996-1000 (Ⅰ)
- 15) Bader AM, Tsen LC, Camann WR, et al : Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of 0.5% epidural levobupivacaine versus bupivacaine for cesarean delivery. Anesthesiology 1999 ; 90 : 1596-1601 (Ⅰ)
- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) 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)

- 19) 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
- 20) Zink W, Graf BM : The toxicity of local anesthetics : the place of ropivacaine and levobupivacaine. *Curr Opin Anesthesiol* 2008 ; 21 : 645-650 ( III ) 2
- 21) Santos AC : *Obstetric Anesthesia Principle and Practice*. D. Chestnut, Elsevier Mosby, 2004, pp205 3
- 22) 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
- 23) 照井克生 監訳 : BWH 産科の麻酔. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 1997, pp50 5
- 24) 丸石製薬社内資料(非臨床試験の概要文および概要表) 6
- 25) Ortega D, Viviani X, Lorec AM : Excretion of lidocaine and bupivacaine in breast milk following epidural anesthesia for cesarean delivery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999 ; 43 : 394-397 ( II-c ) 7
- 26) Hirose M, Hara Y, Hosokawa T : The effect of postoperative analgesia with continuous epidural bupivacaine after cesarean section on the amount of breast feeding and infant weight gain. *Anesth Analg* 1996 ; 82 : 1166-1169 ( I ) 8
- 27) Santos AC, Karpel B, Noble G : The placental transfer and fetal effects of levobupivacaine, racemic bupivacaine, and ropivacaine. *Anesthesiology* 1999 ; 90 : 1698-1703 ( 動物実験 ) 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

## レミフェンタニル塩酸塩 remifentanil hydrochloride (別名: 塩酸レミフェンタニル)

●II 鎮痛薬・拮抗薬 の「レミフェンタニル塩酸塩」の頁へ

●X 小児麻酔薬 の「レミフェンタニル塩酸塩」の頁へ

## 1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆ $\mu$ オピオイド受容体に対するアゴニストである。ナロキソンにより作用は拮抗される。
- (2) 薬 効 ◆イソフルランの MAC を 50%低下させるのに必要な血漿濃度と比較すると、フェンタニルとほぼ同等である<sup>1)</sup>。
- (3) 薬物動態
  - ①レミフェンタニルは高脂溶性 (pH7.3 での 1-オクタノール/緩衝液の分配係数 17.9) のために血液脳関門を速やかに通過する。このため、効果部位である脳内濃度と血中濃度が 10~1.5 分で平衡状態に達する。したがって、作用発現が速やかである。
  - ②代謝は血液中・組織内の非特異的エステラーゼにより速やかに行われ、代謝物であるレミフェンタニル酸の効力は低い<sup>2)</sup>ため、血中消失速度は高く、除去半減期は 8~20 分と短時間であり、肝・腎の臓器機能障害による薬物動態への影響がないと考えられる<sup>3)</sup>。
  - ③分布容積が小さく、再分布が早く、排泄半減期が短いので、持続投与時間にかかわらず、context-sensitive half-time は 3~5 分と一定している。
- (4) 産科領域に関する薬物動態
  - ①非妊婦において腎不全患者と腎機能が正常な患者においてプロポフォールおよび本薬の持続静注にて全身麻酔管理を行ったところ、腎不全患者群では本薬の使用量が少なかつたにもかかわらず昇圧薬をより多く必要としたという報告<sup>4)</sup>、重篤な肝機能患者では本薬の呼吸抑制作用に対し感受性が高かつたとする報告があるため<sup>5)</sup>、本薬の投与量や投与中の全身管理には十分注意する。
  - ②妊産婦における本薬の薬物動態の研究報告はない。非妊婦において静注後の最大効果発現までの所要時間は 1.3 分と報告されている<sup>6)</sup>。非妊婦において 3 時間の静注後の context-sensitive half-time および作用持続時間はそれぞれ  $3.2 \pm 0.9$  分、 $5.4 \pm 1.8$  分と報告されており<sup>7)</sup>、一般に持続投与期間の長さに関係なく context-sensitive half-time は一定であると考えられている<sup>3)</sup>。
  - ③異型血漿コリンエステラーゼを持つ妊婦における全身麻酔下の帝王切開術では、チオペンタールおよび本薬の持続静注 ( $0.12 \sim 0.25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) を行い、母児に本薬の副作用を認めなかつた<sup>8)</sup>。

## 2) 適 応

- (1) 全身麻酔の導入および維持における鎮痛
- (2) 経腔分娩時の鎮痛
- (3) 区域麻酔時の鎮痛・鎮静補助
- (4) 検査、処置時の鎮痛・鎮静補助 (monitored anesthesia care : MAC)

## 3) 使用法

- (1) 全身麻酔の導入および維持における鎮痛
  - ①全身麻酔下の帝王切開術において、導入および維持における鎮痛に本薬の併用が有用である。
  - ②全身麻酔導入時、母体の全身状態に応じて本薬  $0.5 \sim 2 \mu\text{g}/\text{kg}$  を 30 秒以上かけて単回静注<sup>8~11)</sup>、または  $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  の速度で 1~2 分間の持続静注する<sup>12,13)</sup>。本薬を上記より多量に使用した帝王切開術の全身麻酔 ( $2 \sim 4 \mu\text{g}/\text{kg}$  を単回静注の後  $0.05 \sim 0.15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  の速度にて持続静注) で、母児に本薬の副作用を認めなかつたとする症例報告もある<sup>14)</sup>。
  - ③全身麻酔の維持に、本薬の持続静注を併用する場合、 $0.05 \sim 0.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  で、母児ともに副作用なく管理できた<sup>8~10, 12~14)</sup>。
  - ④児への影響
    - a) チオペンタール・スキサメトニウムを用いた帝王切開の全身麻酔導入時に本薬  $1 \mu\text{g}/\text{kg}$  を単回静注したところ、娩出された児 20 例中 2 例に補助呼吸およびナロキシンの投与を必要とした<sup>11)</sup>。
    - b) 全身麻酔下の帝王切開術において、プロポフォール持続静注に併用して、本薬を  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  ボーラス投与した後  $0.25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  の速度で持続静注したところ、娩出された児の 13 例中 6 例に一時的な呼吸補助を必要とした<sup>15)</sup>。
    - c) チオペンタール・スキサメトニウムにて全身麻酔を導入した帝王切開術に、本薬の持続静注を  $0.1 \sim 1.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  の速度で児娩出まで行ったところ、娩出した児に一時的な呼吸抑制および筋硬直があらわれた<sup>16)</sup>。
  - ⑤本薬を全身麻酔下の帝王切開術に使用する場合、娩出される児の呼吸循環抑制および筋硬直が引き起こされる可能性があるため、新生児の蘇生ができる体制 (気管挿管を含む蘇生器具、酸素・ナロキソンを含む救急薬剤、分娩時の新生児蘇生に熟練した医療従事者の立会い) が必要である<sup>17)</sup>。
- (2) 経腔分娩時の鎮痛
  - ①経腔分娩時の鎮痛 (いわゆる無痛分娩) に、本薬の静注による患者自己調節鎮痛 (patient controlled analgesia : PCA) を用いることができる。ボーラス量  $0.25 \sim 0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、ロックアウト時間 1~2 分、持続投与なしという PCA 設定で、有効な鎮痛を得られ

たとする報告が多い<sup>18~20)</sup>。

②有効な鎮痛を得るためにボーラス量を 0.8~0.93  $\mu\text{g/kg}$  まで増量させる必要があった症例もある<sup>21,22)</sup>。2008 年に発表された英国のレビューでは、ボーラス量 40~50  $\mu\text{g}$ 、ロックアウト時間 1~2 分、持続投与なしという PCA 設定が推奨されているが<sup>17)</sup>、日本人に適応する場合は欧米人との体格の相違を考慮する必要がある。

③持続投与を併用した PCA の設定では、ボーラス量 0.25  $\mu\text{g/kg}$ 、ロックアウト時間 2 分、持続投与量 0.025  $\mu\text{g/kg/min}$  にて開始し、鎮痛効果が不十分であれば持続投与量を 0.1  $\mu\text{g/kg/min}$  まで漸増させる方法が、ボーラス量を 1  $\mu\text{g/kg/min}$  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<sup>23)</sup>。

④母体への影響 ◆経陰分娩時の鎮痛に用いた場合、副作用として、呼吸数低下、酸素飽和度の低下、嘔気、嘔吐、掻痒感、鎮静、眩暈等がある<sup>18~22)</sup>。

⑤児への影響 ◆経陰分娩時の鎮痛に用いた場合、17 例中 5 例に胎児心拍数モニターの異常（基線細変動の減弱、早期一過性徐脈）を認めた<sup>21)</sup>。この胎児心拍数モニターの異常が胎児の状態悪化を示唆するかどうかは明らかではない。本薬を経陰分娩の鎮痛に用いた場合、娩出した児が呼吸補助やナロキソン投与の必要な呼吸抑制をあらわすことは少ない<sup>17~19)</sup>。

⑥本薬は母体および新生児の呼吸循環抑制を引き起こす可能性があるため、分娩フロアにおいて本薬を使用する場合、母体の酸素飽和度モニターの使用および、患者：看護職員 = 1:1 の看護体制が推奨されており、母体および新生児の蘇生ができる体制（気管挿管を含む蘇生器具、酸素・ナロキソンを含む救急薬剤、分娩時の新生児蘇生に熟練した医療従事者の立会い）が望ましい<sup>17)</sup>。

### (3) 局所麻酔時の鎮痛・鎮静補助

①陣痛が強く局所麻酔を施行する体位が取れなかった患者に、本薬を 0.15  $\mu\text{g/kg/min}$  の速度で持続静注を開始し、0.1~0.25  $\mu\text{g/kg/min}$  の速度で硬膜外カテーテル留置終了まで維持したところ、患者の陣痛は数分で和らいで硬膜外麻酔カテーテルを安全に留置でき、母児に本薬の副作用を認めなかった<sup>24)</sup>。

②帝王切開術が予定されたが病的肥満（BMI = 41）に加えて局所麻酔に対する強い不安のために、脊髄くも膜下麻酔を施行する体位が取れなかった患者に、本薬 0.05~0.1  $\mu\text{g/kg/min}$  の速度で持続静注を行ったところ、患者は数分で体位を取ることができ、母児に本薬の副作用を認めなかった<sup>25)</sup>。

③帝王切開術中の鎮痛補助として、2%リドカイン（20 万倍希釈アドレナリン添加、0.005  $\text{mg/mL}$ ）による硬膜外麻酔下帝王切開術において、硬膜外麻酔開始後から手術終了までの本薬の持続静注（0.1  $\mu\text{g/kg/min}$ ）が有用であった<sup>26)</sup>。この報告では 17 例中 8 例は母体合併症（過剰鎮静 5 例、低血圧 1 例、呼吸抑制 1 例、眩暈 1 例）のため本薬の減量を必要としたが、娩出された児に異常を認めなかった<sup>26)</sup>。

④ 0.5%プリパカインによる硬膜外麻酔下の帝王切開術における鎮痛補助としてフェンタニル 50  $\mu\text{g}$  の硬膜外投与と本薬 0.1~0.15  $\mu\text{g/kg/min}$  の持続静注を比較したところ、母体の鎮痛効果は同等であり<sup>27)</sup>、娩出された児の神経行動学的スコアは本薬持続静注群の方が良好であった<sup>17)</sup>。

⑤帝王切開術以外の産科局所麻酔においては、双胎間輸血症候群における子宮鏡下胎盤血管焼灼術の際、脊髄くも膜下硬膜外併用麻酔に加えて、本薬の持続静注（0.1~0.15  $\mu\text{g/kg/min}$ ）を併用したところ、良好な母体の鎮痛・鎮静に加えて、胎児の良好な不動態が得られた<sup>28)</sup>。

(4) 検査、処置時の鎮痛・鎮静補助 (MAC) ◆不妊治療における採卵術の麻酔として、全身麻酔群（プロポフォール、アルフェンタニル、亜酸化窒素、イソフルラン）と、本薬の持続静注（0.1~0.4  $\mu\text{g/kg/min}$ ）による鎮痛・鎮静 (MAC) 群を比較したところ、本薬による MAC 群の方が有意に妊娠率が高かったとの報告がある<sup>29)</sup>。

## 4) 注意点

### (1) 基本的注意点<sup>30)</sup>

①本剤は添加物としてグリシンを含むため、硬膜外および脊髄くも膜下への投与は行わないこと。

②本薬の投与にあたっては、原則としてあらかじめ絶食させておくこと。

③本薬を全身麻酔に使用に使用する場合、一般の全身麻酔薬と同様、麻酔開始より患者が完全に覚醒するまで、麻酔技術に熟練した医師が専任で患者の全身状態を十分に監視すること。また、本薬は強オピオイドであり呼吸循環への影響が予想されるため、必ず気道確保、呼吸管理等の蘇生設備の完備された場所で、心電図による監視、血圧の測定等、心機能をモニターすること。

④本薬は母体および新生児の呼吸循環抑制を引き起こす可能性があるため、分娩フロアにおいて本薬を使用する場合、母体の酸素飽和度モニターの使用および、患者：看護職員 = 1:1 の看護体制が推奨されており、母体および新生児の蘇生ができる体制（気管挿管を含む蘇生器具、酸素・ナロキソンを含む救急薬剤、分娩時の新生児蘇生に熟練した医療従事者の立会い）が望ましい<sup>17)</sup>。

⑤本薬は作用消失が急激であり、投与中止 5~10 分後には作用が消失する。そのため、本薬の投与中止前、若しくは直後に鎮痛剤を投与するなど適切な術後疼痛管理を行うこと。

⑥麻酔の影響が完全に消失するまでは、自動車の運転や危険を伴う機械の操作等に従事しないよう、患者に注意すること。

⑦まれにショックあるいは中毒症状を起こすことがあるので、本薬の投与に際しては、十分な問診により患者の全身状態を把握するとともに、異常が認められた場合には直ちに救急処置のとれるよう、常時準備しておくこと。

- ⑧本薬を単回静注する場合は、30 秒以上かけて行うこと(筋硬直があらわれることがあるため)。
- ⑨肥満患者(BMI 25 以上)の用量設定は、実際の体重よりも標準体重に基づいて行うことが望ましい<sup>31)</sup>。
- ⑩配合変化◆チオペンタールと混合すると沈殿を生じるので、個別の投与経路で使用するか、または同一投与経路を使用する場合は経路内を生理食塩液等の中性溶液を用いて洗浄するなど、混合しないこと。
- ⑪血液/血清/血漿と同じ静注ラインへ本薬を投与しないこと(血液由来の非特異的エステラーゼにより本薬が加水分解されることがあるため)。
- (2) 禁 忌◆レミフェンタニルの成分またはフェンタニル系化合物に対して過敏症の既往がある患者
- (3) 重大な副作用(頻度は非妊婦)<sup>30)</sup>
- ①筋硬直(3.0%)◆筋硬直があらわれることがあり、その結果、換気困難な状況に陥る可能性がある。筋硬直の発現は本薬の投与量および投与速度に関連するため、本薬の単回静注は 30 秒以上かけて行うこと。また、麻酔導入時に発現する過剰な筋硬直に対しては、筋弛緩薬の投与による治療を行うこと。
- ②呼吸抑制(1.8%)◆呼吸抑制があらわれることがあるので、本薬の投与に関しては必要に応じて補助呼吸、麻薬拮抗薬の投与を行うなど適切な呼吸管理を行うこと。
- ③血圧低下(41.2%)◆血圧低下があらわれることがあるので、本薬の投与速度の減速、若しくは併用する全身麻酔薬の投与速度減速または投与量の減量を含め、輸液、昇圧薬の使用等適切な処置を行うこと。
- ④徐脈(22.1%)◆徐脈があらわれることがあるので、本薬の投与速度の減速、もしくは併用する全身麻酔薬の投与速度減速または投与量の減量を含め、輸液、昇圧薬、アトロピン硫酸塩等の副交感神経遮断薬の使用等適切な処置を行うこと。
- ⑤不全収縮、心停止(頻度不明)◆徐脈に引き続いて不全収縮、心停止があらわれることがある。本薬と他の全身麻酔薬が併用されている場合、重篤な徐脈、不全収縮、心停止がみられることがあるので、十分な患者管理のできる状態で使用すること。
- ⑥ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明)◆本薬と他の全身麻酔薬が併用されている患者において、アレルギー、アナフィラキシー様症状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。
- (4) 妊婦、産婦、授乳婦への投与◆本薬は、米国 FDA による薬物胎児危険度の分類では「カテゴリー C」(動物実験では胎仔に有害作用があることが証明されているが、ヒト妊婦では比較対照試験が行われていないもの、あるいはヒト、動物ともに試験は実施されていないもの)とされている<sup>32)</sup>。したがって、妊娠中はリスクが利益を上回る場合のみ使用すること<sup>32)</sup>。
- ①催奇形性
- a)妊娠ラットとウサギにそれぞれ通常使用量の 400 倍量および 125 倍量投与したところ、催奇形性は認めなかった<sup>32)</sup>。
- b)ヒトにおいては催奇形性に関する研究はなされていない。
- ②胎盤移行
- a)本薬は比較的分子量が小さく(約 413)、脂溶性が高いために胎盤を移行する可能性がある<sup>32)</sup>。
- b)硬膜外麻酔下に帝王切開術を施行した 19 例に本薬の持続静注(0.1 µg/kg/min)を併用した研究では、娩出時の本薬の臍帯動脈血中濃度/母体動脈血中濃度比は 0.88±0.78 と胎盤移行が認められた<sup>26)</sup>。またこの報告では臍帯動脈血中濃度/臍帯静脈血中濃度比は 0.29±0.07 とされており、本薬は胎盤移行するが、急速に代謝されるか分布容積が大きいために、胎児の血中濃度は急速に減少すると考えられる<sup>26)</sup>。
- c)全身麻酔下の帝王切開術の麻酔導入時に本薬 1 µg/kg の単回静注を併用した 20 例の臍帯動脈血中濃度/母体動脈血中濃度比は 0.73±0.17、臍帯動脈血中濃度/臍帯静脈血中濃度比は 0.60±0.23 と報告されている<sup>11)</sup>。
- ③母乳移行
- a)本薬はラットにおいて母乳中への移行を認めているが、ヒトにおける授乳の安全性に関する研究は行われていない<sup>32)</sup>。
- b)本薬は比較的分子量が小さく(約 413)、脂溶性が高いため、ヒトにおいても母乳中へ移行する可能性がある<sup>32)</sup>。
- c)米国小児科学会による「母乳中の薬剤移行に関する報告」に本薬は記載されていないが、本薬と同様に母乳中に移行するオピオイド(例えばコデイン、モルヒネ、フェンタニル)は授乳できる薬物に分類されている<sup>33)</sup>。
- d)本薬を静注した場合の半減期は非常に短いため、本薬の投与を受けた母体が数時間後に授乳を行った場合、児に有害事象を引き起こす可能性は低いと考えられる<sup>32)</sup>。

## 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) Egan TD : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl : an update in the year 2000. Curr Opin Anaesthesiol 2000 ; 13 : 449-455 (レビュー)
  - 2) Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, et al : Pharmacokinetics of remifentanyl (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. Anesthesiology 1993 ; 79 : 893-903 (Ⅱ-c)
  - 3) Michelsen LG, Hug CC-Jr. The pharmacokinetics of remifentanyl. J Clin Anesth 1996 ; 8 : 679-682 (レビュー)
  - 4) Dahaba AA, von Klobucar F, Relak PH, et al : Total intravenous anesthesia with remifentanyl, propofol and cisatracurium in end-stage renal failure. Can J Anaesth 1999 ; 46 : 696-700 (Ⅱ-b)

- 5) Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, et al : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology* 1996 ; 84 : 812-820 (II-b) 1
- 6) Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y, et al : Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid : remifentanyl (GI87084B). *Anesth Analg* 1993 ; 77 : 1031-1040 (I) 2
- 7) Kapila A, Glass PS, Jacobs JR, et al : Measured context-sensitive half-times of remifentanyl and alfentanil. *Anesthesiology* 1995 ; 83 : 968-975 (I) 3
- 8) Alexander R, Fardell S : Use of remifentanyl for tracheal intubation for caesarean section in a patient with suxamethonium apnoea. *Anaesthesia* 2005 ; 60 : 1036-1038 (症例報告) 4
- 9) Scott H, Bateman C, Price M : The use of remifentanyl in general anaesthesia for Caesarean section in a patient with mitral valve disease. *Anaesthesia* 1998 ; 53 : 691-701 (症例報告) 5
- 10) Johnston AJ, Hall JM, Levy DM : Anaesthesia with remifentanyl and rocuronium for caesarean section in a patient with long-QT syndrome and an automatic implantable cardioverter-defibrillator. *Int J Obstet Anesth* 2000 ; 9 : 133-136 (症例報告) 6
- 11) Ngan Kee WD, Khaw KS, Ma KC, et al : Maternal and neonatal effects of remifentanyl at induction of general anesthesia for caesarean delivery. *Anesthesiology* 2006 ; 104 : 14-20 (I) 7
- 12) Bedard JM, Richardson MG, Wissler RN : General anesthesia with remifentanyl for Cesarean section in a parturient with an acoustic neuroma. *Can J Anesth* 1999 ; 46 : 576-580 (症例報告) 8
- 13) Richa F, Yazigi A, Nasser E, et al : General anesthesia with remifentanyl for Cesarean section in a patient with HELLP syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005 ; 49 : 418-420 (症例報告) 9
- 14) Orme RMLE, Grange CS, Ainsworth QP, et al : General anaesthesia using remifentanyl for caesarean section in parturients with critical aortic stenosis : a series of four cases. *Int J Obstet Anesth* 2004 ; 13 : 183-187 (症例報告) 10
- 15) Van de Velde M, Teunkens A, Kuypers M, et al : General anaesthesia with target controlled infusion of propofol for planned caesarean section : maternal and neonatal effects of a remifentanyl-based technique. *Int J Obstet Anesth* 2004 ; 13 : 153-158 (II-c) 11
- 16) Carvalho B, Mirikitani EJ, Lyell D, et al : Neonatal chest wall rigidity following the use of remifentanyl for caesarean delivery in a patient with autoimmune hepatitis and thrombocytopenia. *Int J Obstet Anesth* 2004 ; 13 : 53-56 (症例報告) 12
- 17) Hill D : Remifentanyl in obstetrics. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008 ; 21 : 270-274 (レビュー) 13
- 18) Blair JM, Hill DA, Fee JPH : Patient-controlled analgesia for labour using remifentanyl : a feasibility study. *Br J Anaesth* 2001 ; 87 : 415-420 (II-c) 14
- 19) Volmanen P, Akural E, Raudaskoski T, et al : Comparison of remifentanyl and nitrous oxide in labour analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005 ; 49 : 453-458 (I) 15
- 20) Volikas I, Butwick A, Wilkinson C, et al : Maternal and neonatal side-effects of remifentanyl patient-controlled analgesia in labour. *Br J Anaesth* 2005 ; 95 : 504-509 (II-c) 16
- 21) Volmanen P, Akural EI, Raudaskoski T, et al : Remifentanyl in obstetric analgesia : a dose finding study. *Anesth Analg* 2002 ; 94 : 913-917 (II-c) 17
- 22) Evron S, Glezerman M, Sadan O, et al : Remifentanyl : a novel systemic analgesic for labor pain. *Anesth Analg* 2005 ; 100 : 233-238 (I) 18
- 23) Balki M, Kasodekar S, Dhumne S, et al : Remifentanyl patient controlled analgesia for labor : optimizing drug delivery regimens. *Can J Anesth* 2007 ; 54 : 626-633 (I) 19
- 24) Brada SA, Egan TD, Viscomi CM : The use of remifentanyl infusion to facilitate epidural catheter placement in a parturient : a case report with pharmacokinetic simulations. *Int J Obstet Anesth* 1998 ; 7 : 124-127 (症例報告) 20
- 25) Mastan M, Mukherjee S, Sirag A : Role of remifentanyl for elective caesarean section in a morbidly obese, needle-phobic parturient. *Int J Obstet Anesth* 2006 ; 15 : 177 (症例報告) 21
- 26) Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, et al : Intravenous remifentanyl : placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology* 1998 ; 88 : 1467-1474 (II-c) 22
- 27) Blair JM, Wallace N, Dobson G, et al : Remifentanyl infusion as an adjunct to epidural anaesthesia for caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2002 ; 11(suppl) : 19 (I) 23
- 28) Van de Velde M, Van Schoubroeck D, Lewi LE, et al : Remifentanyl for fetal immobilization and maternal sedation during fetoscopic surgery : a randomized, double-blind comparison with diazepam. *Anesth Analg* 2005 ; 101 : 251-258 (I) 24
- 29) Wilhelm W, Hammadeh ME, White PF, et al : General anesthesia versus monitored anesthesia care with remifentanyl for assisted reproductive technologies : effect on pregnancy rate. *J Clin Anesth* 2002 ; 14 : 1-5 (II-c) 25
- 30) アルチバ®添付文書, 2007 年 1 月, ヤンセンファーマ (添付文書) 26
- 31) Egan TD, Huizinga B, Gupta S, et al : Remifentanyl pharmacokinetics in obese versus lean patients. *Anesthesiology* 1998 ; 89 : 562-573 (II-b) 27
- 32) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ : *Drugs in pregnancy and lactation*, 8th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2008, pp1598-1601 (レビュー) 28
- 33) American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs ; The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001 ; 108 : 776-789 (ガイドライン) 29

# ロクロニウム臭化物 rocuronium bromide (別名: 臭化ロクロニウム)

●VI 筋弛緩薬・拮抗薬および輸液 の「ロクロニウム臭化物」の頁へ

●X 小児麻酔薬 の「ロクロニウム臭化物」の頁へ

## 1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆ロクロニウムは、ベクロニウムのステロイド骨格の A-環のアセチル基を除去し、第 4 級アンモニウム基のメチル基をアリル基に換えた化学構造を有する非脱分極性神経筋遮断薬である。神経筋接合部のニコチン受容体に対してのアセチルコリンと競合し、これを排斥して受容体を占領し、アセチルコリンによる神経から筋への興奮伝導を遮断する。

## (2) 薬効

- ①骨格筋の神経筋遮断作用は前述の分子構造上の特徴によりベクロニウムに比較して低力価(約 1/6)となっている。オピオイドを主にしたバランス麻酔下での ED<sub>50</sub> は 0.170 mg/kg, ED<sub>90</sub> は 0.268 mg/kg, ED<sub>95</sub> は 0.305 mg/kg である<sup>1)</sup>。
- ②国内で実施された臨床試験において、プロポフォール麻酔下の手術患者にロクロニウム 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg を投与した際の作用発現時間は 85 秒と 77 秒であり、ベクロニウム 0.1 mg/kg を投与した際の 126 秒と比較して有意に早い<sup>2)</sup>。セボフルラン麻酔下におけるロクロニウム 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg 投与後の平均作用持続時間は 53 分と 73 分である<sup>2)</sup>。ロクロニウム 0.6 mg/kg を投与した後、セボフルラン麻酔下の手術患者にロクロニウム 0.1 mg/kg, 0.15 mg/kg, 0.2 mg/kg を筋弛緩維持のために静注した時、維持用量 1 回目投与時の作用持続時間の平均値はそれぞれ 23 分, 31 分, 44 分である<sup>2)</sup>。
- ③プロポフォールまたはセボフルラン麻酔下におけるロクロニウム 0.6 mg/kg 投与での作用持続時間はそれぞれ 41 分および 56 分である<sup>3)</sup>。その後維持用量 0.15 mg/kg を投与したときのそれぞれの作用持続時間は 22 分と 35 分であり、セボフルラン麻酔はロクロニウムの作用持続時間を延長させる<sup>3)</sup>。
- ④セボフルランまたはプロポフォール麻酔下の手術患者において、挿管用量として本薬 0.6 mg/kg を投与した後、7 μg/kg/min の速度で持続注入を開始し、単収縮高がコントロール値の 3~10%に維持されるよう注入速度を調節したときの注入開始後 90 分の平均注入速度はそれぞれ 3.4 μg/kg/min と 7.5 μg/kg/min である<sup>4)</sup>。
- ⑤臨床使用量では、迷走神経遮断作用や交感神経節遮断作用はない。
- ⑥ネオスチグミンやエドトロoniumなどのような抗コリンエステラーゼ薬によって、筋弛緩作用は拮抗される。

## (3) 産科領域に関する薬物動態

- ① 18~64 歳の非妊婦 142 例に酸素、亜酸化窒素、麻酔による全身麻酔を行い、本薬 0.6 mg/kg を単回静注した場合、単収縮高が 80%抑制されるまでの時間は 1.0 分(中央値, 範囲 0.4~6 分)、作用持続時間(本薬を投与してから四連刺激 T1 が 25%回復までの時間)は 31 分(中央値, 範囲 15~85 分)である<sup>5)</sup>。
- ②妊婦においては本薬の作用発現までの時間は非妊婦との差を認めないが、作用持続時間は延長する可能性がある<sup>6,7)</sup>。分娩後 4 日以内の褥婦と非妊婦それぞれ 12 例にフェンタニル、プロポフォール、および本薬 0.6 mg/kg にて全身麻酔を導入し、酸素、亜酸化窒素、プロポフォールにて全身麻酔を維持したところ、本薬の投与から最大効果発現までの時間は両群間で差はなかったが(褥婦群 95±30 秒 vs. 非妊婦群 91±28 秒)、作用持続時間(本薬の投与から単収縮高 25%回復までの時間、褥婦群 31.1±3.6 分 vs. 非妊婦群 24.9±4.0 分)および、拮抗に要する時間(ネオスチグミン・アトロピン硫酸塩を投与して単収縮高が 25%から 75%まで回復する時間、褥婦群 4.8±0.9 分 vs. 非妊婦群 3.2±0.6 分)は褥婦群で有意に長かった<sup>6)</sup>。本薬の投与量を体重ではなく lean body mass (LBM) により決定した投与量を用いた場合、褥婦群と非妊婦群に本薬の作用持続時間および回復時間に有意差はなかったという報告もある<sup>7)</sup>。
- ③本薬の投与量を増加させると作用時間は延長する。非妊婦において、チオペンタール 2~7 mg/kg にて全身麻酔を導入し、各 10 例に本薬を 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg 投与し、イソフルラン、亜酸化窒素、酸素で全身麻酔を維持したところ、作用持続時間(四連刺激 T1 の 25%回復までの時間)は、0.6 mg/kg 群 37±15 分, 0.9 mg/kg 群 53±21 分, 1.2 mg/kg 群 73±32 分と延長した<sup>8)</sup>。
- ④妊婦において本薬の投与量を増加させた場合の薬物動態は検討されていない。
- ⑤マグネシウムを投与されている妊婦に本薬を投与すると作用が遅延する場合がある。硫酸マグネシウム 4 g を静脈された後、2 g/hr にて持続静注を受けていた妊娠 28 週の妊婦に、フェンタニル、チオペンタール、本薬 0.9 mg/kg にて全身麻酔を導入し、イソフルラン、酸素、フェンタニルにて全身麻酔を維持したところ、テタヌス後促進を確認するまで 110 分、四連刺激 T1 を確認するまで 215 分を要したとの症例報告がある<sup>9)</sup>。
- ⑦非妊婦において、本薬はおもに胆汁中に未代謝のまま排泄され、本薬の 22~33%は腎臓から未代謝のまま排出される<sup>10,11)</sup>。また本薬の一部は代謝され、神経筋遮断作用がほとんどない 17-デスアセチルロクロニウムとなるが、その量は検出限度(5 ng/mL)以下と微量である<sup>10,11)</sup>。
- ⑧肝硬変患者では、本薬の作用持続時間は延長することが知られている<sup>12)</sup>。
- ⑨腎不全患者においてはクリアランスは減少するが<sup>13)</sup>、作用持続時間は対照群との有意差を認めない<sup>13,14)</sup>。
- ⑩肝・腎機能障害のある妊婦における本薬の薬物動態は検討されていない。

## 2) 適 応

- (1) 麻酔時の筋弛緩  
(2) 気管挿管時の筋弛緩

## 3) 使用法

## (1) 投与量

- ①通常、成人には挿管用量としてロクロニウム 0.6~0.9 mg/kg を静注し、術中必要に応じて 0.1~0.2 mg/kg を追加投与する。作用持続時間は用量に依存して長くなるため、0.9 mg/kg 以上を挿管用量として投与する際は注意する。持続注入により投与する場合は、7 µg/kg/min の投与速度で持続注入を開始する。年齢、症状に応じて適宜増減する。
- ②帝王切開術の全身麻酔において、チオペンタール 3~4 mg/kg と本薬 0.6 mg/kg により rapid sequence induction (RSI: 以下、迅速導入)を行い 60 秒後に気管挿管を試みたところ、13 例中 5 例が気管挿管に適さなかった<sup>5)</sup>。
- ③本薬 0.6 mg/kg を使用した帝王切開の迅速導入において、チオペンタールを 4 mg/kg から 6 mg/kg に増量して 80~90 秒後に気管挿管を試みたところ、挿管スコアは改善した (n = 40)<sup>15)</sup>。
- ④帝王切開術の全身麻酔において、チオペンタール 4 mg/kg またはケタミン 1.5 mg/kg と本薬 0.6 mg/kg により迅速導入を行った症例を比較したところ、チオペンタール群およびケタミン群において四連刺激 T1 が 50%抑制されるまでの時間 (45±10 秒 vs. 42±14 秒) および最大効果発現時間 (105±35 秒 vs. 101±35 秒) に有意差はなかったが、T1 が 50%抑制された時点で気管挿管を試みたところ、チオペンタール群では 75%の患者が気管挿管に適さなかったが、ケタミン群では全例が挿管に適していた<sup>16)</sup>。以上より、帝王切開術における迅速導入において、本薬 0.6 mg/kg を使用する場合、チオペンタールを 4 mg/kg では不十分な可能性があるため 6 mg/kg に増量するか、ケタミンの使用を考慮する。
- ⑤帝王切開術の全身麻酔においてプロポフォールと本薬による迅速導入は検討されていない。
- ⑥非妊婦の迅速導入に用いる筋弛緩剤として本薬 0.6 mg/kg の薬理効果はスキサメトニウムに劣るが、本薬 0.9~1.2 mg/kg はスキサメトニウムと同等であろうと報告されている<sup>17)</sup>。帝王切開術における迅速導入においても、チオペンタール 5 mg/kg と本薬 1 mg/kg による迅速導入を行い 1 分後に気管挿管を試みたところ (n = 40)、95%の症例が挿管に適しており、挿管スコアはスキサメトニウム 1 mg/kg と有意差がなかった<sup>18)</sup>。しかし本報告では本薬の作用持続時間や新生児への副作用に言及されておらず、産科麻酔領域における本薬 0.9~1.2 mg/kg を使用した迅速導入は今後の検討が必要である。
- ⑦帝王切開術の全身麻酔において、本薬 0.04 mg/kg を priming dose として投与してから 3 分後にチオペンタール 2 mg/kg、ケタミン 1 mg/kg、本薬 0.4 mg/kg にて迅速導入したところ、30 秒後は気管挿管に適した状態であったとの症例報告がある<sup>19)</sup>。しかし、priming technique は覚醒中の妊産婦で非脱分極性筋弛緩薬の効果が強く発現する可能性や、本薬注射時の疼痛<sup>5)</sup>等の問題点がある。
- ⑧本薬の追加投与については、亜酸化窒素:酸素 = 1:1、イソフルラン 0.5%、モルヒネ、ジアゼパムにて帝王切開術の全身麻酔を維持した 40 例において、四連刺激の T2 出現時に本薬を 0.12 mg/kg 追加投与したところ、T2 が再度出現するまでの時間は 13.5 ±1.6 分であったと報告されている<sup>15)</sup>。
- ⑨産科麻酔領域において、本薬の持続投与についての検討はなされていない。
- ⑩迅速導入に使用する筋弛緩薬としてのスキサメトニウムとロクロニウムに関するメタアナリシス<sup>20)</sup>によると、ロクロニウム 1.2 mg/kg の投与において、スキサメトニウムと比較して挿管状態に有意差はないが、作用持続時間は著明に延長し不利であるとされる。
- (2) 投与経路 ◆投与経路は静注のみである。チアミールナトリウム、チオペンタールナトリウム、デキサメタゾン、ドパミン塩酸塩、バンコマイシン、セファゾリン、ヒドロコルチゾン コハク酸エステルナトリウム、メチルプレドニゾロン コハク酸エステル等と混合すると沈殿を生じるので、別々の投与経路で使用するか、または同一点滴回路を使用する場合は経路内を生理食塩液等の中性溶液を用いて洗浄するなど、混合しないこと<sup>21)</sup>。

## 4) 注意点

## (1) 基本的注意点

- ①毒薬であり、その作用および使用法について熟知した医師のみが使用する。また、適切な呼吸管理ができる医師によってのみ使用する。呼吸抑制を起こすので十分な自発呼吸が回復するまで必ず調節呼吸を行う。
- ②筋弛緩の程度を客観的に評価し、安全かつ適切に使用するために、筋弛緩モニターを必要に応じて行う。特に持続注入により投与する場合は、モニターを用いて適切に注入速度を調節する。
- ③本薬の筋弛緩効果を拮抗するには、抗コリンエステラーゼ薬ならびに抗コリンエステラーゼ薬の副作用防止のためアトロピンを静注するが、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投与する。筋弛緩作用の残存による呼吸抑制、誤嚥等の合併症を防止するため、患者の筋弛緩が十分に回復したことを確認した後に抜管する。

## (2) 産科領域に関する基本的注意点

- ①妊婦は非妊婦よりも本薬の作用持続時間が長くなる可能性がある<sup>6)</sup>。

- ②本薬を使用した帝王切開術により出生した新生児は呼吸抑制を引き起こす可能性があるため、新生児の蘇生ができる体制（気管挿管を含む蘇生器具、酸素を含む救急薬剤、分娩時の新生児蘇生に熟練した医療従事者の立会い）が必要である<sup>22)</sup>。
- (2) 禁 忌 ◆本薬の成分または臭化物に対して過敏症の既往歴のある患者
- (3) 副作用
- ①ショック、アナフィラキシー様症状 ◆ショック、アナフィラキシー様症状（気管支痙攣、血圧低下、頻脈、全身発赤等）を起こすことがあるので、常に適切な処置ができるようにする。スキサメトニウムで過去にアナフィラキシー反応が生じた患者では注意する。気管支喘息の患者では、喘息発作、気管支痙攣を起こすことがある。
- ②遷延性呼吸抑制 ◆筋弛緩作用が遷延することがあるので、このような場合には自発呼吸が回復するまで呼吸管理を行う。呼吸困難および気道閉塞のある患者では、換気不全により患者の自発呼吸の再開が遅れることがある。
- ③その他 ◆注射時に疼痛が認められる。リドカイン 1 mg/kg の前投与により発生率は半減する<sup>23)</sup>。
- (4) 妊婦、産婦、授乳婦
- ①催奇形性
- a) 一般に、筋弛緩剤の催奇形性、胎児への悪影響は少ないと考えられている。
- b) 妊娠ラットを用いた研究によると、本薬 0.3 mg/kg/day を投与した場合の催奇形性は報告されていない<sup>5)</sup>。
- c) ヒトでの臨床使用量 (0.6 mg/kg 以上) において、動物およびヒトにおける本薬の催奇形性に関する研究は行われていない。
- d) 米国 FDA は、本薬を「カテゴリー C」（動物実験では胎仔に有害作用があることが証明されているが、ヒト妊婦では比較対照試験が行われていないもの、あるいはヒト、動物ともに試験は実施されていないもの。）に分類している。したがって、妊娠中はリスクが利益を上回る場合のみ本薬を使用すること。
- ②胎盤移行
- a) 帝王切開の全身麻酔の際、チオペンタール 4～6 mg/kg と本薬 0.6 mg/kg で全身麻酔を導入した場合 (n = 40)、本薬の臍帯動脈血中濃度 / 母体動脈血中濃度比は 0.16 であり、Apgar スコア 1 分値が 7 点未満の児が 17.5% (7/40) にみられたが、5 分値が 7 点未満の新生児はいなかった<sup>15)</sup>。
- b) ロクロニウム臭化物は分子量が 610 と小さいが、生理的 pH ではイオン化しているため、胎盤移行する量は限られると考えられるが、新生児が呼吸抑制を起こす可能性は否定できないので、本薬を使用した帝王切開術の場合、新生児の蘇生ができる体制（気管挿管を含む蘇生器具、酸素を含む救急薬剤、分娩時の新生児蘇生に熟練した医療従事者の立会い）が必要である<sup>21)</sup>。
- ③母乳移行
- a) 本薬の投与を受けた母体の授乳に関しては十分な検討がなされていない。
- b) 本薬の分子量は 610 と小さいが、生理的 pH ではイオン化しているため、母乳中に分泌される量は少ないと考えられる。
- c) 本薬が授乳に与える影響は不明であるが、児に有害事象の発生する可能性は低いであろう<sup>21)</sup>。
- (5) 薬力学・薬物動態学に影響を及ぼす病態・疾患
- ①肝胆道系疾患 ◆肝疾患、胆道疾患の患者では排泄が遅れるため作用が遷延することがある。肝硬変患者では健康成人と比較してクリアランスが低下（健康成人：3.70 mL/min/kg → 肝硬変患者：2.66 mL/min/kg）し、作用持続時間が延長（42.3 分 → 53.7 分）する<sup>25)</sup>。
- ②腎不全 ◆腎不全患者では健康成人と比較してクリアランスが低下し、腎疾患の患者では排泄が遅れるため作用が遷延する。
- ③循環時間延長時 ◆心拍出量の低下が認められる患者では、作用発現時間が遅延し、また作用が遷延する。
- ④神経筋疾患 ◆神経筋疾患の患者（筋ジストロフィー、筋緊張症候群、先天性ミオパシー、脊髄性筋萎縮症、ギラン・バレー症候群等）またはポリオ罹患後の患者では様々な反応を示すので、十分な注意が必要である。重症筋無力症、筋無力 (Eaton-Lambert) 症候群の患者では、非脱分極性筋弛緩薬に対する感受性がきわめて高いため、反応をみながら少量ずつ投与する。
- ⑤低体温 ◆低体温麻酔および低体温灌流法による人工心肺使用の患者では、作用が増強し、作用持続時間が延長する。
- ⑥ロクロニウムの作用を増強するその他の状態 ◆電解質異常（低カリウム血症、低カルシウム血症、高マグネシウム血症等）、低蛋白血症、脱水症、アシドーシス、高二酸化炭素血症の患者では、ロクロニウムの作用が増強される。肥満の患者では、実体重で投与量を算出した場合、作用持続時間が延長し回復が遅延することがある。
- (6) 相互作用
- ①増強作用
- a) 吸入麻酔薬 ◆イソフルラン、セボフルラン、エンフルラン、ハロタン、エーテル等
- b) カリウム排泄型利尿薬 ◆フロセミド、チアジド系
- c) 低カリウム血症により本薬の作用が増強されることがある。
- d) 抗生物質（アミノグリコシド系、リンコマイシン系、ポリペプチド系、アシルアミノペニシリン系）、MAO 阻害薬、プロタミン製剤、β遮断薬、リドカイン、プピバカイン、メロニダゾール、カルシウム拮抗薬、シメチジン、マグネシウム塩製剤、キニジン、キニーネ、リチウム塩製剤、フェニトイン
- ②減弱作用
- a) 塩化カルシウム製剤、塩化カリウム製剤、プロテアーゼ阻害薬（ガベキサート、ウリナスタチン）

b)副腎皮質ホルモン薬、抗癲癇薬（カルバマゼピン、フェニトイン）の長期前投与により、ロクロニウムの筋弛緩作用が減弱されることがある。

### ③可変的作用

a)作用持続時間の異なる非脱分極性筋弛緩薬を逐次使用した場合、最初に使用した筋弛緩薬の作用が影響するため、投与順により、本薬の筋弛緩作用が減弱あるいは、増強することがある。

b)スキサメニウム投与後に本薬を投与すると、本薬の筋弛緩作用が増強されることがある。また、本薬投与後、スキサメニウムを投与すると本薬の作用が増強または減弱される。

## 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）

- 1) Foldes FF, Nagashima H, Nguyen HD, et al : The neuromuscular effects of ORG9426 in patients receiving balanced anesthesia. *Anesthesiology* 1991 ; 75 : 191-196 (Ⅰ)
- 2) 新宮 興, 増澤宗洋, 表 圭一, 他 : Org9426 (臭化ロクロニウム) の筋弛緩作用－臭化ベクロニウムとの比較－. *麻酔* 2006 ; 55 : 1140-1148 (Ⅰ)
- 3) 小竹良文, 武田純三, 尾崎 眞, : Org9426 (臭化ロクロニウム) のボース投与時における麻酔薬との相互作用検討試験. *麻酔* 2006 ; 55 : 873-879 (Ⅰ)
- 4) 高木俊一, 尾崎 眞, 岩崎 寛, 他 : Org9426 (臭化ロクロニウム) 持続注入時における麻酔薬との相互作用. *麻酔* 2006 ; 55 : 963-970 (Ⅰ)
- 5) Product monograph : Zemuron<sup>®</sup>, rocuronium bromide. Organon Canada Ltd, Scarborough, Ontario, Canada, 2004 (カナダ, 添付文書)
- 6) Puhlinger FK, Sparr HJ, Mitterschiffthaler, et al : Extended duration of action of rocuronium in postpartum patients. *Anesth Analg* 1997 ; 84 : 352-354 (Ⅱ-a)
- 7) Gin T, Chan MTV, Chan KL, et al : Prolonged neuromuscular block after rocuronium in postpartum patients. *Anesth Analg* 2002 ; 94 : 686-689 (Ⅱ-a)
- 8) Magorian T, Flannery KB, Miller RD : Comparison of rocuronium, succinylcholine, and vecuronium for rapid-sequence induction of anesthesia in adult patients. *Anesthesiology* 1993 ; 79 : 913-918 (Ⅰ)
- 9) Gaiser RR, Seem EH : Use of rocuronium in a pregnant patient with an open eye injury, receiving magnesium medication, for preterm labour. *Br J Anaesth* 1996 ; 77 : 669-671 (症例報告)
- 10) Wierda JMKH, Kleef UW, Lambalk LM, et al : The pharmacodynamics and pharmacokinetics of Org 9426, a new non-depolarizing neuromuscular blocking agent, in patients anaesthetized with nitrous oxide, halothane and fentanyl. *Can J Anaesth* 1991 ; 38 : 430-435 (Ⅱ-c)
- 11) van den Broek L, Wierda JMKH, Smeulders NJ, et al : Clinical pharmacology of rocuronium (ORG 9426) : study of the time course of action, dose requirement, reversibility, and pharmacokinetics. *J Clin Anesth* 1994 ; 6 : 288-296 (Ⅰ)
- 12) van Miert MM, Eastwood NB, Boyd AH : The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with hepatic cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol* 1997 ; 44 : 139-144 (Ⅱ-a)
- 13) Cooper RA, Maddineni VR, Mirakhur RK, et al : Time course of Neuromuscular effects and pharmacokinetics of rocuronium bromide(ORG 9426) during isoflurane anaesthesia in patients with and without renal failure. *Br J Anaesth* 1993 ; 71 : 222-226 (Ⅱ-a)
- 14) Khuenl-Brady KS, Pomaroli A, Puhlinger F, et al : The use of rocuronium (ORG 9426) in patients with chronic renal failure. *Anaesthesia* 1993 ; 48 : 873-875 (Ⅱ-a)
- 15) Abouleish E, Abboud T, Lechevalier T, et al : Rocuronium (Org 9426) for Caesarean section. *Br J Anaesth* 1994 ; 73 : 336-341 (Ⅱ-c)
- 16) Baraka AS, Sayyid SS, Assaf BA : Thiopental-rocuronium versus ketamine-rocuronium for rapid-sequence intubation in parturients undergoing caesarean section. *Anesth Analg* 1997 ; 84 : 1104-1107 (Ⅰ)
- 17) Perry JJ, Lee JS, Sillberg VA et al : Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 ; 16 : CD002788 (レビュー)
- 18) Abu-Halaweh SA, Massad IM, Abu-Ali HM, et al : Rapid sequence induction and intubation with 1 mg/kg rocuronium bromide in cesarean section, comparison with suxamethonium. *Saudi Med J* 2007 ; 28 : 1393-1396 (Ⅰ)
- 19) Leykin Y, Pellis T, Zannier G : Thiopental-ketamine association and low dose priming with rocuronium for rapid sequence induction of anaesthesia for elective cesarean section. *Minerva Anesthesiol* 2006 ; 72 : 683-688 (症例報告)
- 20) Perry JJ, Lee JS, Sillberg VA, et al : Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 ; 2 : CD002788 (Ⅰ)
- 21) エスラックス添付文書, 2008年7月, シェリング・プラウ, 大阪 (添付文書)
- 22) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ : *Drugs in pregnancy and lactation*, 8th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2008, pp1631-1633 (レビュー)
- 23) Shevchenko Y, Jocson JC, McRae VA, et al : The use of lidocaine for preventing the withdrawal associated with the injection of rocuronium in children and adolescents. *Anesth Analg* 1999 ; 88 : 746-748 (Ⅱ-b)
- 24) Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, et al : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (Org 9426) in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 1993 ; 77 : 1193-1197 (Ⅱ-c)
- 25) van Miert MM, Eastwood NB, Boyd AH, et al : The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with hepatic cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol* 1997 ; 44 : 139-144 (Ⅱ-c)

**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)

●V 局所麻酔薬の「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%とプピバカインとは同等であるが、脂溶性はプピバカインより低く、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ピバカインよりも 1.5～2.5 倍高く、レボプピ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、プピバカインおよびレボプピ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<sup>1)</sup>。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プ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プピバカインよりも低いと考えるべきである。

**(2) 薬効**

①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。

②産科領域では、おもに硬膜外麻酔による分娩時鎮痛や帝王切開術の硬膜外麻酔、術後鎮痛に用いる。脊髄くも膜下麻酔において、ロピバカインはプピバカインに比べ効果発現が遅い、効果持続時間が短い<sup>2)</sup>、頭側への麻酔域の広がりが少ない<sup>3)</sup>等、プピバカインに勝る局所麻酔薬ではないようである。

(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。

(4) 産科領域に関する薬物動態 ◆妊婦での薬物動態は健康成人と異なることに注意したい。

①妊婦に 0.5%ロピバカインを硬膜外投与したときの  $C_{max}$  は  $1.3 \mu\text{g/mL}$ 、消失半減期は  $5.2 \pm 0.6 \text{ hr}$  であった<sup>4)</sup>。0.75%ロピバカイン硬膜外投与時の  $C_{max}$  は 40 分後に  $1.47 \pm 0.28 \mu\text{g/mL}$  であった<sup>5)</sup>。

②ヒツジの研究では、妊娠により消失半減期は変化しないものの、分布容量は少なくクリアランスも小さくなる<sup>6)</sup>。そして妊娠によって硬膜外静脈叢が発達し、吸収半減期が短くなり、特に高濃度局所麻酔薬投与では血漿中濃度が予想より早期に高くなる可能性がある<sup>7)</sup>。

**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 日付けの厚生労働省保険局医療課長通知<sup>8)</sup>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<sup>9)</sup>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**

①硬膜外無痛分娩では、0.08～0.1%ロピバカインに、フェンタニルを  $1 \sim 2 \mu\text{g/mL}$  の濃度で添加し PCEA (patient-controlled epidural analgesia) または持続投与法にて  $6 \sim 15 \text{ mL/hr}$  を投与することが多い。分娩第 1 期の硬膜外鎮痛において最小局所麻酔薬濃度 (minimum local anesthetic concentration: MLAC) で比較すると、ロピバカインの鎮痛作用はプピバカインの 0.60 (0.47～0.75) と約半分であった<sup>10)</sup>。0.25%ロピバカインまたはプピバカインを使用した無痛分娩のメタアナリシスでは、分娩様

式や新生児の予後に有意差はないことを示している<sup>11)</sup>。

②帝王切開術では0.5～0.75%ロピバカインを75～150mg 硬膜外投与する。この範囲の濃度では0.5%ブピバカインとの比較において、手術に十分な鎮痛が得られ、児の臍帯動脈 pH, Apgar スコアに有意差なく問題なかった<sup>11,12)</sup>。ただし0.75%ロピバカインと0.5%ブピバカインの比較研究では、母体心拍数が有意に低下したとの報告もある<sup>12)</sup>。

(2) 術後鎮痛◆帝王切開術の術後鎮痛には0.1～0.2%ロピバカインが用いられることがあるが、下肢の運動神経ブロックに注意が必要である。

(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<sup>13～17)</sup>、股関節形成術<sup>13, 17, 18)</sup>、肩関節手術<sup>19)</sup>などの整形外科領域の手術を初めとして、鼠径ヘルニア手術<sup>20, 21, 22)</sup>、胆嚢摘出術<sup>23)</sup>、結腸直腸手術<sup>24)</sup>、婦人科開腹手術<sup>25)</sup>、経陰分娩時の会陰切開<sup>26)</sup>、乳房形成術<sup>27)</sup>、乳癌手術<sup>28)</sup>、腹部形成術<sup>29)</sup>、知歯抜歯術<sup>30)</sup>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、175mg (0.25%ロピバカイン 70mL)<sup>23)</sup> から 375mg (0.75%ロピバカイン 50mL)<sup>20, 29)</sup> 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<sup>20, 22, 28)</sup>と、多孔性のカテーテルを創部に留置して術後にもロピバカインを注入する持続法<sup>14, 16, 17, 19, 24)</sup>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<sup>31)</sup>。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<sup>16, 17, 19, 20, 22)</sup>は、いずれも  $2.2 \mu\text{g/mL}$  よりもはるかに低い  $C_{\text{max}}$  を報告しており、臨床的にも術中・術後に局麻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 150mg (0.5% × 30mL) を1回投与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<sup>22)</sup>によれば、血漿中ロピバカイン濃度は投与 30～60 分後に  $C_{\text{max}} 0.5 \mu\text{g/mL}$  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、術後さらに局麻薬を追加投与する際には注意を要する。

#### 4) 注意点

(1) 基本的注意点◆脂溶性が高いことが局所麻酔薬中毒の主原因であるため、ロピバカインはレボブピバカイン、ブピバカインより有利であるといえる。ロピバカインは、相対的効力においてレボブピバカイン、ブピバカインに劣るが、レボブピバカインに比べ循環虚脱時の血漿中濃度は約 1.5 倍であり、蘇生にもレボブピバカイン、ブピバカインよりも良好に反応する<sup>32)</sup>。

#### (2) 副作用

①全身毒性◆どのような投与法・薬物であれ、全身毒性に対し注意を怠ってはならない。

a) 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。ヒトが全身性痙攣を示す血漿中総ロピバカイン濃度は  $1.4 \sim 3.6 \mu\text{g/mL}$ <sup>33)</sup>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<sup>34)</sup>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じる可能性を常に考えておく必要がある。

b) 帝王切開時に 1%ロピバカイン 20mL を硬膜外投与したところ、心停止を起こした症例が報告された。ロピバカインの血中濃度が予想を超えて上昇した( $3.62 \mu\text{g/mL}$ )ことが示されている<sup>7)</sup>。

c) ロピバカインによる心停止は、他にも2件報告された(下肢末梢神経ブロックでの過量投与、腰部神経叢ブロックでの血管内誤注入)。

d) 帝王切開術における区域麻酔での致死の合併症率は、10 万人当たり 8.4 人(1975～1984 年)から 1.9 人(1985～1990 年)まで減少した<sup>35)</sup>。ロピバカインの使用以前にも、すでにこの硬膜外麻酔の安全性向上の成果は最高推奨投与量ガイドラインの厳守、効果的な麻酔に見合う必要最小限の濃度と容量の使用、適切なテストドーズを行うことによる血管内注入のリスク減少、ブロック施行中の継続的なモニタリング、そしておそらく最も重要な局所麻酔薬の少量分割投与によって成し遂げられてきた<sup>36)</sup>。ロピバカインは現在使用可能な長時間作用性局所麻酔薬の中で最も安全域が高いようであるが、完全に毒性がないというわけではない<sup>2)</sup>。

e) 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ブ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た投与量はそれぞれ  $39.2 \pm 17.54 \text{ mg}$  ( $7.84 \text{ mL}$ )、 $36.9 \pm 8.55 \text{ mg}$  ( $7.38 \text{ mL}$ )であった<sup>37)</sup>。これよりも低用量の局所麻酔薬使用中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。

②催奇形性◆ラットやウサギで硬膜外麻酔での最大許容投与量の 1/3 倍のロピバカインを器官形成期から産後まで投与した研究では、催奇形性、胎児発育不全、分娩、授乳、新生児活動性、成長に影響はみられなかった<sup>38)</sup>。

(3) 子宮血流◆どの局所麻酔薬であれ、臨床使用よりはるかに高い濃度では子宮血流を減らす。しかしながら、臨床使用濃度でも血管収縮を起こす  $S(-)$ -エナンチオマーでは子宮胎盤血流を減らす懸念があったが、帝王切開時のドプラー血流測定にて、ロピバカインは子宮胎盤または胎児循環に影響はほとんどないことがわかった<sup>39)</sup>。

(4) 胎盤移行◆ロピバカインは胎盤を通過し胎児へと移行する。帝王切開術において 150mg のロピバカインを硬膜外麻酔に使用した場合、臍帯血：母体血中濃度比 (umbilical: maternal vein ratio: U:M vein ratio) は 0.31、蛋白非結合型では 0.72～0.74 である<sup>4,5)</sup>。児の Apgar スコア、臍帯血酸塩基平衡、神経行動学的評価スコア(neonatal neurobehavioral assessment score:

NACS) について多くの調査がなされ、帝王切開術、無痛分娩において、それらは正常であったことが証明された<sup>4,5,11,12)</sup>。ヒト胎盤灌流モデルにおいて、ロピバカインの胎盤通過は母体・胎児の血漿蛋白、児 pH に影響される<sup>40)</sup>。児の pH が低いときは特に胎盤移行が増加する。

- (5) 授乳◆ヒトの授乳中におけるロピバカインについての報告は今までない。しかしながら、ラットでの母乳移行率は4%であり、同様の比率がヒトにあてはまるとしても、子宮内での移行よりもはるかに少ない量である。よって、授乳中の児へのリスクがないのは明白である<sup>38)</sup>。

## 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) 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)
  - 2) Chung CJ, Choi SR, Yeo KH, et al : Hyperbaric spinal ropivacaine for cesarean delivery : A comparison to hyperbaric bupivacaine. *Anesth Analg* 2001 ; 93 : 157-161 (I)
  - 3) Malinovsky JM, Charles F, Kick O, et al : Intrathecal anesthesia : ropivacaine versus bupivacaine. *Anesth Analg* 2000 ; 91 : 1457-1460 (I)
  - 4) Datta S, Camann W, Bader A, et al : Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of epidural ropivacaine versus bupivacaine for cesarean section. *Anesthesiology* 1995 ; 82 : 1346-1352 (I)
  - 5) Morton CPJ, Bloomfield S, Magnusson A, et al : Ropivacaine 0.75% for extradural anaesthesia in elective Caesarean section : an open clinical and pharmacokinetics study in mother and neonate. *Br J Anaesth* 1997 ; 79 : 3-8 (II-b)
  - 6) Santos AC, Arthur GR, Lehning EJ, et al : Comparative pharmacokinetics of ropivacaine and bupivacaine in nonpregnant and pregnant ewes. *Anesth Analg* 1997 ; 85 : 87-93 (動物実験)
  - 7) Yonamine R, Fukuda I, Masui K, et al : Case of ropivacaine-induced cardiac arrest during epidural anesthesia for Cesarean section. *Anesthesiology* 2005 : A610 (症例報告)
  - 8) 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](http://www.hospital.or.jp/pdf/14_20120316_01.pdf))
  - 9) 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](http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/10/dl/s1027-16e_0004.pdf))
  - 10) Capogna G, Celleno D, Fusco P, et al : Relative potencies of bupivacaine and ropivacaine for analgesia in labour. *Br J Anaesth* 1999 ; 82 : 371-337 (I)
  - 11) Writer WDR, Stienstra R, Eddleston JM, et al : Neonatal outcome and mode of delivery after epidural analgesia for labour with ropivacaine and bupivacaine : a prospective meta-analysis. *Br J Anaesth* 1998 ; 81 : 713-717 (I)
  - 12) Kampe S, Tausch B, Paul M, et al : Epidural block with ropivacaine and bupivacaine for elective Cesarean section : maternal cardiovascular parameters, comfort, and neonatal well-being. *Curr Med Res Opin* 2004 ; 20 : 7-12 (I)
  - 13) 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)
  - 14) Andersen LO, Husted H, Kristensen BB et al : Analgesic efficacy of subcutaneous local anaesthetic wound infiltration in bilateral knee arthroplasty: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010 ; 54 : 543-548 (I)
  - 15) Gill I, Gallagher K, Busch CA : Is peri-articular multimodal drug infiltration in knee arthroplasty safe when used in conjunction with autologous retransfusion drains? *Ann R Coll Surg Engl* 2010 ; 92 : 335-337 (II-c)
  - 16) Essving P, Axelsson K, Kjellberg J, et al : Reduced morphine consumption and pain intensity with local infiltration analgesia(LIA) following total knee arthroplasty. *Acta Orthop* 2010 ; 81 : 354-360 (II-c)
  - 17) Bianconi M, Ferraro L, Traina GC, et al : Pharmacokinetics and efficacy of ropivacaine continuous wound instillation after joint replacement surgery. *Br J Anaesth* 2003 ; 91 : 830-835 (II-c)
  - 18) Lunn TH, Husted H, Solgaard S, et al : Intraoperative local infiltration analgesia for early analgesia after total hip arthroplasty: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Reg Anesth Pain Med* 2011 ; 36 : 424-429 (I)
  - 19) Gottschalk A, Burmeister MA, Radtke P, et al : Continuous wound infiltration with ropivacaine reduces pain and analgesic requirement after shoulder surgery. *Anesth Analg* 2003 ; 97 : 1086-1091 (II-c)
  - 20) Pettersson N, Emanuelsson BM, Reventlid H, et al : High-dose ropivacaine wound infiltration for pain relief after inguinal hernia repair : a clinical and pharmacokinetic evaluation. *Reg Anesth Pain Med* 1998 ; 23 : 189-196 (II-c)
  - 21) Pettersson N, Berggren P, Larsson M, et al : Pain relief by wound infiltration with bupivacaine or high-dose ropivacaine after inguinal hernia repair. *Reg Anesth Pain Med* 1999 ; 24 : 569-575 (I)
  - 22) Mulroy MF, Burgess FW, Emanuelsson BM : Ropivacaine 0.25% and 0.5%, but not 0.125%, provide effective wound infiltration analgesia after outpatient hernia repair, but with sustained plasma drug levels. *Reg Anesth Pain Med* 1999 ; 24 : 136-141 (I)
  - 23) Johansson B, Glise H, Hallerback B, et al : Preoperative local infiltration with ropivacaine for postoperative pain relief after cholecystectomy. *Anesth Analg* 1994 ; 78 : 210-214 (II-c)
  - 24) Beaussier M, El'Ayoubi H, Schiffer E, et al : Continuous preperitoneal infusion of ropivacaine provides effective analgesia and accelerates recovery after colorectal surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology* 2007 ; 107 : 461-468 (I)
  - 25) Updike GM, Manolitsas TP, Cohn DE, et al : Pre-emptive analgesia in gynecologic surgical procedures: preoperative wound infiltration with ropivacaine in patients who undergo laparotomy through a midline vertical incision. *Am J Obstet Gynecol* 2003 ; 188 : 901-905 (II-c)
  - 26) Schinkel N, Colbus L, Soltner C, et al : Perineal infiltration with lidocaine 1%, ropivacaine 0.75%, or placebo for episiotomy re-

- pair in parturients who received epidural labor analgesia: a double-blind randomized study. *Int J Obstet Anesth* 2010 ; 19 : 293-297 ( I )
- 27) Kakagia D, Fotiadis S, Tripsiannis G : Levobupivacaine versus ropivacaine infiltration analgesia for mastopexy: a comparative study of 2 long-acting anesthetic drugs in infiltrative anesthesia for mastopexy. *Ann Plast Surg* 2005 ; 55 : 258-261 ( I )
- 28) Albi-Feldzer A, Mouret-Fourme EE, Hamouda S, et al : A double-blind randomized trial of wound and intercostal space infiltration with ropivacaine during breast cancer surgery: effects on chronic postoperative pain. *Anesthesiology* 2013 ; 118 : 318-326 ( I )
- 29) Kakagia DD, Fotiadis S, Tripsiannis G, et al : Postoperative analgesic effect of locally infiltrated levobupivacaine in fleur-de-Lys abdominoplasty. *Aesthetic Plast Surg* 2007 ; 31 : 128-132 ( II-c )
- 30) Brkovic BM, Zlatkovic M, Jovanovic D, et al : Maxillary infiltration anaesthesia by ropivacaine for upper third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010 ; 39 : 36-41 ( II-c )
- 31) Knudsen K, Beckman Suurkula M, Blomberg S, et al : Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth* 1997 ; 78 : 507-514 ( II -c )
- 32) Zink W, Graf BM : The toxicity of local anesthetics : the place of ropivacaine and levobupivacaine. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008 ; 21 : 645-650 ( III )
- 33) Petitjeans F, Mion G, Puidupin M, et al : Tachycardia and convulsions induced by accidental intravascular injection of ropivacaine during sciatic block. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002 ; 46 : 616-617 ( III )
- 34) Behnke H, Worthmann F, Cornelissen J, et al : Plasma concentration of ropivacaine after intercostal blocks for video-assisted thoracic surgery. *Br J Anaesth* 2002 ; 89 : 251-253 ( I )
- 35) Hawkins JL, Koonin LM, Palmer SK, et al : Anesthesia-related deaths during obstetric delivery in the United States, 1979-1990. *Anesthesiology* 1997 ; 86 : 277-84 ( II-b )
- 36) Polly LS, Santos AC : Cardiac arrest following regional anesthesia with ropivacaine : Here we go again! *Anesthesiology* 2003 ; 99 : 1253-1254 ( III )
- 37) 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 )
- 38) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ : *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Philadelphia, Lippencott, 2005, pp1436-1437 ( III )
- 39) Alahuhta S, Räsänen J, Jouppila P, et al : The effects of epidural ropivacaine and bupivacaine for caesarean section on uteroplacental and fetal circulation. *Anesthesiology* 1995 ; 83 : 23-32 ( I )
- 40) Johnson RF, Cahana A, Olenick M, et al : A comparison of the placental transfer of ropivacaine versus bupivacaine. *Anesth Analg* 1999 ; 89 : 703-708 ( II-c )

# 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  
2017年2月27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」機能の使用法 .....  | 4   |
| 薬物名表記と索引での扱い方 .....         | 4   |
| <br>                        |     |
| 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(2017.2.27) : 64 項目  |     |
| XII. その他 .....              | 620 |
| 第3版 第4訂(2015.3.13) : 34 項目  |     |
| <br>                        |     |
| 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付けている。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、関係者の方々に深謝いたします。

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PLEMENT(補遺) PDF の作成・追記の形で行う。サプPLEMENT PDF は、上記 URL から入手されたい。
- 1年に1回、本編 PDF にサプPLEMENT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)

## 《「しおり機能」の使用方法》

- 本ガイドラインは、初めてファイルを開くと、左側に「しおり」が表示されるように設定してある。
- 「しおり」の中の文字列をクリックすることで、関連付けられたページが表示される。
- 「しおり」は、階層状になっており、田マークをクリックすれば下位の階層が表示され、田マークをクリックすれば下位の階層を閉じることが出来る。
- 「しおり」が邪魔になるときには、しおり領域の右上隅の田マークをクリックすれば閉じられる。「しおり」を再度、表示したいときは、左端に縦に並ぶアイコンのうち、田マークをクリックすれば表示される。

## 《薬物名の表記法》

- 本ガイドラインにおいて、薬物名表記は第十五改正日本薬局方に従った(例: 塩酸リドカイン➡リドカイン塩酸塩, エピネフリン➡アドレナリン)。また、未収載薬物名については第十五改正日本薬局方に類似した表記法を用いている(例: ロクロニウム臭化物)。
- 閲覧者の便宜を考え、従来用いられていた表記(例: 塩酸リドカイン, エピネフリン)は、「別名」として併記してある。

## 《索引・目次における別名の扱い》

- 「しおり」に含まれる索引と目次に、別名を収載してある。別名は、正式名と区別できるように斜体で表記してある。
- 索引または目次にある別名をクリックしても、正式名をクリックしたときと同じページが表示されるように設定してある。

### 《多領域に記載がある薬物の索引における扱い》

- 薬物によっては、複数領域に記載がある。そのような薬物は索引の最下層で領域を選択できるようにしてある。

例：デクスメデトミジン塩酸塩

|                                                                                     |              |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
|  | デクスメデトミジン塩酸塩 |
|  | 催眠鎮静薬        |
|  | 静脈関連薬        |

## 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<sup>3)</sup>。」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: 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, 25～100μg を単回投与し, 25～100μg/hr で持続投与を行う<sup>6)</sup>。」を「a) 術後痛 ◆添付文書では, 25～100μg を単回投与し, 25～100μg/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) 使用法(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<sup>4)</sup>。」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) 使用法(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<sup>7)</sup>。」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、ゾピクロン、トリアゾラム、ニトラゼパム、ヒドロキシジシパモ酸塩(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) 使用法の(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、使用法を追加した。

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)使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<sup>2)</sup>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<sup>2)</sup>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：ヒドロキシジシパモ酸塩、ヒドロキシジシパモ酸塩

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H<sub>1</sub>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、ヒドロキシジシパモは鎮静薬、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シパモの有用性が報告されており<sup>5)</sup>、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) 使用法に、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<sup>11)</sup>」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<sup>12)</sup>、ヒビ症候群<sup>13)</sup>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<sup>1)</sup>、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<sup>2)</sup>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<sup>4)</sup>」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<sup>6)</sup>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<sup>6)</sup>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<sup>3)</sup>」を「～逆説反応の治療<sup>3,6)</sup>」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<sup>7)</sup>」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<sup>19)</sup>。」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<sup>2)</sup>」、「(2) 集中治療における人工呼吸中の鎮静<sup>7)</sup>」、「(3) 局所麻酔時の鎮静<sup>2)</sup>」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。

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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>」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<sup>3)</sup>。」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)禁忌の中にあった慎重投与の「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<sup>1,2)</sup>。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<sup>1)</sup>。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<sup>1)</sup>。」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<sup>5)</sup>。」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<sup>6)</sup>。」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<sup>7~10)</sup>。」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<sup>11)</sup>。」を追加し、3文目にあった術後嘔気・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を麻酔投与前に静注する<sup>5,6,12)</sup>。」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<sup>12)</sup>。」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った。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<sup>19)</sup>。」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<sup>20)</sup>」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<sup>12,13)</sup>、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(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ールは安全に使用できるという報告もある<sup>10)</sup>。」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<sup>6)</sup>。」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<sup>8)</sup>。」に変更した。

#### 改訂) IV. 吸入麻酔薬：イソフルラン

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：レボブピバカイン塩酸塩

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%レボブピバカイン (30mL まで) を投与する<sup>4)</sup>。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 4～6mL/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、ロピバカインはブピバカインやレボブ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ブピバカインおよびレボブ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「② PTC 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<sup>10)</sup>。」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<sup>13)</sup>。プロポフォール、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<sup>5)</sup>。」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、バ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<sup>5)</sup>。」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<sup>8)</sup>。」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<sup>8)</sup>。」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<sup>4,5)</sup>。」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<sup>30,31)</sup>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<sup>®</sup>注、子癇予防および治療には静注用マグネゾール<sup>®</sup>またはマグセント<sup>®</sup>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<sup>23)</sup>。」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<sup>23)</sup>。」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<sup>4,5)</sup>。」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<sup>17)</sup>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 (ED<sub>90</sub>) は陣痛が発来していない妊婦では、0.35 単位<sup>2)</sup>、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<sup>3)</sup>。持続投与する場合の ED<sub>90</sub> は 0.29U/min であった<sup>4)</sup>。」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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>」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<sup>3)</sup>。」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) 禁忌の中にあった慎重投与の「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<sup>1,2)</sup>。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<sup>1)</sup>。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<sup>1)</sup>。」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<sup>7)</sup>」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<sup>10)</sup>。」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<sup>12)</sup>。」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<sup>5)</sup>。」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発出し、ドロペリドールの適応を制吐薬のみに限定した<sup>7~10)</sup>。」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<sup>30,31)</sup>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<sup>12)</sup>。」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脊髄くも膜下麻酔+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：ブ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<sup>6)</sup>。」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<sup>11)</sup>。」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<sup>1～5)</sup>」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<sup>®</sup>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：レボブピバカイン塩酸塩

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%レボブピバカイン(30mLまで)を投与する<sup>4)</sup>。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4～6mL/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<sup>23)</sup>。」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<sup>23)</sup>。」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、ロピバカインはブピバカインやレボブ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ブピバカインおよびレボブ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<sup>5)</sup>。」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<sup>6)</sup>。」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<sup>7～10)</sup>。」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

「フエンタニルケエン酸塩（貼付剤を含む）」の頁を参照のこと。」を「フエンタニルケエン酸塩の貼付剤（パッチ剤）や、バツカル錠、舌下錠については、XI. ペイン の「フエンタニルケエン酸塩（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。2) 適応の「●フエンタニル貼付剤に関して」を改訂し、「●フエ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<sup>14)</sup>。」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、ロピバカインはブピバカインやレボブ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、ロピバカインの中樞神経毒性や心毒性はブピバカインおよびレボブ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。

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<sup>78)</sup>（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<sup>13)</sup>」、「③乱用・依存<sup>14)</sup>」、「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、 $t_{1/2}$ 、 $\beta$  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<sup>3)</sup>。」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<sup>7)</sup>、線維筋痛症<sup>7)</sup> ◆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<sup>7)</sup>、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)<sup>5)</sup>」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<sup>3)</sup>◆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<sup>4)</sup>, 三叉神経痛<sup>5)</sup>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<sup>6,7)</sup>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「② 2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<sup>3)</sup>。」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<sup>4)</sup>。」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<sup>3)</sup>。」に変更した。

p.559 (ペ-103) (2) 薬物相互作用で, 元の「②  $\beta$ 遮断薬」と「③ 急性・慢性アルコール中毒患者」を削除した。(3) 禁忌の中にあった慎重投与の「① 急性・慢性アルコール中毒患者」と「②  $\beta$ 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<sup>1,2)</sup>。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<sup>1)</sup>。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<sup>1)</sup>。」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, アルプロスタジールアルファデクス

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<sup>4,5)</sup>。」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, 骨盤底筋群の痛み, 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<sup>3)</sup>。」に変更した。

#### 改訂) XI. ペイン: ビスホスホネート系製剤(エチドロン酸二ナトリウム, 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, 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, ゴレドロン酸水和物)

p.604 (ペ-148) 頁タイトルに「ゴレドロン酸水和物」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<sup>3,4)</sup>。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<sup>5)</sup>。」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サゾン 8mg と併用する<sup>6)</sup>。」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<sup>7-10)</sup>。」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, デキサメサゾン 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からハロタンに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, デキサメサゾン 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「③ 3～26 ヶ月の乳幼児 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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」ため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<sup>17)</sup>。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<sup>18,19)</sup>。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<sup>17,18)</sup>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<sup>20)</sup>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<sup>21)</sup>、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)<sup>22)</sup>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<sup>23,24)</sup>。」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<sup>12)</sup>。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。

2017.2.27 改訂)XI. ペイン：デュロキセチン塩酸塩

P520 (ペ -63) 4) 注意点(1) 基本的事項に②として「眠気、めまい等が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。また、患者に、これらの症状を自覚した場合は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう、指導すること。」を追加した。

改訂)XI. ペイン：ミルナシプラン塩酸塩

P530 (ペ -72) 4) 注意点(1) 基本的注意点③「眠気、眩暈等が起こることがあるので、本薬投与中の患者には、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こと。」を、「眠気、めまい等が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。また、患者に、これらの症状を自覚した場合は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう、指導すること。」に変更した。

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  
讃井 将満  
讃岐 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 将典  
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  
長櫓 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 渉  
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