

# 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第3版

## IV 吸入麻酔薬

セボフルラン (sevoflurane) .....	100	空 気 (air) .....	114
イソフルラン (isoflurane) .....	103	二酸化炭素 (carbon dioxide) .....	116
デスフルラン (desflurane) .....	106	一酸化窒素 (nitric oxide) .....	118
亜酸化窒素 (nitrous oxide) .....	108	ヘリウム (helium) .....	121
酸 素 (oxygen) .....	111		

今回の改訂では、第3版の扉文で予告しておいた通り第3版で記載された揮発性麻酔薬の中から人にはほとんど使用されなくなったハロタンを削除し、2011年4月に本邦で医薬品製造販売承認されたデスフルランを追加し、セボフルラン、イソフルラン、デスフルランを記載した。ガス麻酔薬としては、前回の改訂と同様に亜酸化窒素を記載した。麻酔薬以外に吸入麻酔薬による全身麻酔時に混合して使用される酸素、空気も本項で記載した。二酸化炭素は、内視鏡手術が盛んに行なわれるようになり、気腹ガスに使用される頻度がますます高くなってきている。一酸化窒素は、集中治療領域での使用が増加している。ヘリウムも限られた施設ではあるが使用されているので、第4訂でも引き続き記載することにした。現在新しい揮発性吸入麻酔薬の開発は行なわれていないので、次回の改訂でも新しく記載される薬品はないであろう。今回記載を見送ったキセノンは、記載候補として最後に残された吸入麻酔薬である。本邦では非放射性キセノン脳血流動態検査の造影剤と臨床使用されているのみであるが、ドイツ及びEU諸国では麻酔薬として臨床使用が許可されている。麻酔薬としての性質は理想に近いことがわかってきているが、高コストの問題が解決されておらず広く使われるまでには至っていない。今回新しく記載したデスフルランは、コストの点を除けば多くの点でイソフルランを凌駕しているため、普及が進む一方で、イソフルランの使用は減少していくであろう。デスフルランは、化学的に安定しているため低流量麻酔法に適しており、コストの問題も容易に解決可能である。セボフルランは、デスフルランにはない利点を有しているため引き続き使用されていくであろう。

レミフェンタニルの普及により亜酸化窒素の使用頻度が低下し、さらに鎮静作用の強い揮発性麻酔薬の使用濃度が低下することにより、術中覚醒のリスクが増加してきていると考えられる。適切な鎮静と鎮痛のバランスを考慮した吸入麻酔薬の投与が必要である。

●ジェネリック医薬品については各企業の添付文書を確認されたい

## セボフルラン sevoflurane

●IX 産科麻酔薬の「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。

## (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>3)</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>4)</sup>。従来、成人のMACは1.71%とされてきたが、MACの年齢依存を考慮すると、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 ◆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、棘・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>5)</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。

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>6)</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>7)</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は比較的少ない<sup>8)</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。

(3) 薬物動態 ◆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) 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>9-13)</sup>。

## 3) 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>14)</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>15)</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>16)</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) 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>17,18)</sup>。従来、吸入麻酔薬の静注は肺損傷を引き起こし、致命的とされてきたが<sup>19,20)</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>21)</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
- ③MAC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。

##### (2) 禁忌◆悪性高熱症およびその疑いのある患者

##### (3) 副作用

- ①重大な副作用◆悪性高熱、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
- ③腎障害
- ④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>22)</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>23,24)</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>25)</sup>。
  - a)新鮮ガス流量2L/min以下の低流量麻酔では、セボフルラン使用量が2MAC/hrを超えないようにする(米国における使用基準)。
  - b)新鮮ガス流量1L/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)。
  - c)血清クレアチニン1.5mg/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)。
  - d)Compound Aの産生量はソーダライムよりも、パラライムで増加する。

##### (4) 痙攣◆セボフルランはイソフルランに比べて強い異常脳波誘発作用がある<sup>5)</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) 高齢者◆高齢者ではMACが低下することを考慮し、患者の状態を注意深く観察しながら投与濃度を調節する。特に、亜酸化窒素併用時には非併用時よりMAC低下の程度が大きいことに注意する必要がある。

##### (6) 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>26)</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。

##### (7) 小児◆小児での麻酔導入ならびに維持に使用できる。小児のMACは、満期産の0~1カ月児で3.3%、1~6カ月児で3%、6カ月から3歳未満で2.8%(60%亜酸化窒素併用で2%)、3~12歳で2.5%と報告されている。

## 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) 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) Nickalls RWD, Mapleson WW : Age-related iso-MAC charts for isoflurane, sevoflurane and desflurane in man. *Br J Anaesth* 2003 ; 91 : 170-174 (Ⅲ)
  - 4) Eger EI : Age, minimum alveolar anesthetic concentration, and minimum alveolar anesthetic concentration-awake. *Anesth Analg* 2001 ; 93 : 947-53 (Ⅲ)
  - 5) 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)
  - 6) 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)
  - 7) 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)
  - 8) 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)
  - 9) Rosseel P, Lauwers LF, Baute L : Halothane treatment in life-threatening asthma. *Intensive Care Med* 1985 ; 11 : 241-246 (症例報告)
  - 10) 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)
  - 11) 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)
  - 12) 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)
  - 13) 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)
  - 14) Thwaites A, Edmonds S, Smith I : Inhalation induction with sevoflurane : A double-blind comparison with propofol. *Br J Anaesth* 1997 ; 78 : 356-361 (I)
  - 15) 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)
  - 16) 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)
  - 17) 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)
  - 18) 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)
  - 19) Dwyer R, Coppel DL : Intravenous injection of liquid halothane. *Anesth Analg* 1989 ; 69 : 250-255 (症例報告)
  - 20) Sutton J, Harrison GA, Hickle JB : Accidental intravenous injection of halothane. *Br J Anaesth* 1971 ; 43 : 513-520 (症例報告)
  - 21) 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)
  - 22) 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)
  - 23) Mazze RI, Jamison RL : Low-flow (1L/min) sevoflurane : Is it safe *Anesthesiology* 1997 ; 86 : 1225-1227 (Ⅲ)
  - 24) Eger EI. Compound A : Does it matter? *Can J Anaesth* 2001 ; 48 : 427-430 (Ⅲ)
  - 25) 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)
  - 26) 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)



# イソフルラン isoflurane

●Ⅹ 産科麻酔薬の「イソフルラン」の頁へ

## 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 ◆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。最小肺胞濃度 (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>。

### ②中枢神経への作用

年齢	純酸素	亜酸化窒素： 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

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うる。

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。

### (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。

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、本薬の代謝率はきわめて低い<sup>9)</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

- (1) 導入 ◆睡眠量の静脈麻酔薬を投与し、イソフルランと酸素もしくは酸素・亜酸化窒素混合ガスとで導入する。また、イソフルランと酸素もしくは酸素・亜酸化窒素混合ガスでも導入できる。最初 0.5% から始めて徐々に濃度を上げ、手術に必要な濃度にすることが望ましい。通常 4.0% 以下の濃度で導入できる。
- 維持 ◆患者の臨床徴候を観察しながら、酸素または酸素・亜酸化窒素混合ガスと併用し、最小濃度で外科的麻酔状態を維持する。通常、2.5% 以下の濃度で維持できる。
- (2) 喘息重積発作 ◆気道内圧・循環動態・動脈血液ガス分析などをモニターし、必要最小濃度で用いる。
- (3) 痙攣重積発作<sup>10,11)</sup> ◆他の抗痙攣療法が不十分な場合、人工呼吸器管理の下、イソフルランを低濃度から開始し、痙攣が止まるまで濃度を上げていく。通常 1% 以下の濃度で脳波の抑制がみられ、数分で burst and suppression (BSP) となっていく。BSP の出現を目安に濃度を上げ、痙攣が止まったならその濃度を維持し、徐々に脳波が抑制される最小濃度に調節する。維持療法のためフェニトインを静脈投与したあとにイソフルランを中止する。

## 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、喉頭痙攣などが起こることがある。
- 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 ◆術後悪心・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>12)</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 ◆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。

## (5) 高齢者 ◆副作用発現率は年齢と相関して高くなるので注意すること。

## 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) Detsh 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) 1
  - 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) 2
  - 8) Matsumoto N, Koizumi M, Sugai M : Hepatlobectomy-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) 3
  - 9) 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) 4
  - 10) 興水健治 : 抗痙攣薬. *救急医学* 2008 ; 30 : 825-829 (III) 5
  - 11) Mirsattari SM, Sharpe MD, Young B : Treatment of refractory status epilepticus with unhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Arch Neurol* 2004 ; 61 : 1254-1259 (II-b) 6
  - 12) 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) 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

## デスフルラン desflurane

●IX 産科麻酔薬の「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PaCO<sub>2</sub>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うる。

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、7~13μg/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<sub>A</sub>/F<sub>I</sub> (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<sub>A</sub>/F<sub>A0</sub> (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<sub>A</sub>) 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%ときわめて低い<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。

②6%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酔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。1MAC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。
- ⑧2MAC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) 高齢者◆導入では他の麻酔薬と同様に循環変動をきたしやすいので注意が必要である。高齢者ではMACが低下することを考慮し、患者の状態に注意しながら、投与濃度を調整する。

## 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) 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)
  - 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)
  - 12) Moore MA, Weiskopf RB, Eger II EL, 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)
  - 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)
  - 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)
  - 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)

**亜酸化窒素** nitrous oxide (別名: 笑気)

●IX 産科麻酔薬の「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)、肺胞から血液中に速やかに移行するため作用発現が速やかである。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。最小肺胞濃度(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、気管支絨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分でほぼ飽和に達し、以後はごくわずかにしか吸収されない。
- 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また、排泄は吸収と同じパターンをとる。生体内代謝率は0.002%と極めて微量であるが、腸内細菌によって分解される<sup>14)</sup>。

## 2) 適応

- (1) 麻酔の導入と維持
- (2) 鎮痛

## 3) 用法

(1) 麻酔の導入と維持◆亜酸化窒素は通常麻酔器に接続して使用する。

- ①中央配管されている場合、亜酸化窒素のガスホースを配管末端器に接続すれば麻酔器の圧力計は約4 kgf/cm<sup>2</sup>を示し、流量計を操作することで、酸素と混合した混合ガスの状態で使用可能である。
- ②亜酸化窒素ポンプを使用する場合、ポンプを麻酔器に接続し容器バルブを開けば一次圧力調整器が約50 kgf/cm<sup>2</sup>を示す。麻酔器の二次圧力調整器により4 kgf/cm<sup>2</sup>程度に減圧され、流量計につながる。
- ③酸素と併用し、50~70%の濃度で麻酔を維持するが、原則として他の吸入麻酔薬を併用する<sup>15)</sup>。酸素の吸気中濃度は必ず20%以上に保つ必要があるため、最高でも80%にしか高められず、本薬のみでは手術のための全身麻酔薬としては使えない。すなわち他のより強力な全身麻酔薬の補助薬として繁用される。本薬と他の気道刺激性の少ない強力な吸入麻酔薬(イソフルラン、セボフルランなど)とを併用しながら緩徐導入を行う。
- ④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。
- ⑤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、5分以上の100%酸素を吸入させることが望ましい。

(2) 鎮痛◆鎮痛薬としては、歯科外来やその他の疼痛を伴う処置<sup>16)</sup>などで亜酸化窒素と酸素の混合気体を非再呼吸法で吸入させ、いわゆる軽い全身麻酔下に抜歯などの処置を行うことができる。ただし、意識低下時には誤嚥や舌根沈下による窒息などの種々の危険が存在するので、歯科医単独で麻酔も歯科処置も行うのではなく、全身管理のための麻酔科医の配置がなされるようになりつつある。その他、局所麻酔薬による硬膜外麻酔や腕神経叢ブロックなどの伝達麻酔および静脈麻酔と組み合わせて、マスクによる酸素30~50%を含む亜酸化窒素の吸入により、十分な鎮痛・意識消失が得られ、これらの麻酔時の補助薬としても有用である。

## 4) 注意点

## (1) 基本的注意点

- ①二次ガス効果(second gas effect) ◆亜酸化窒素は急速に肺胞から血液中に移行するため、他の吸入麻酔薬(例えばセボフルラン、イソフルラン)の肺胞分圧の上昇を早める。これは亜酸化窒素の濃度に依存し、濃度の上昇により他の吸入麻酔薬のMACを低下させることができる<sup>17)</sup>。
- ②拡散性低酸素症(diffusion hypoxia) ◆亜酸化窒素を投与終了した直後に十分な酸素投与を怠ると拡散性低酸素血症を起こす可能性がある。これは亜酸化窒素の吸入を中止した初期のころに起こる亜酸化窒素の血液から肺胞への大量の移行によって、肺胞の酸素分圧( $P_{A}O_2$ )が希釈されて、動脈血酸素分圧( $P_{a}O_2$ )が低下することによる<sup>18)</sup>。亜酸化窒素の投与終了後には100%酸素を5分以上投与する<sup>19,20)</sup>。
- ③助燃性があるため、レーザー手術には使用しない方がよい。
- ④本薬を吸入中は、酸素の吸気中濃度を必ず20%以上に保つ。
- ⑤慎重投与 ◆次の患者には慎重に投与する。
  - a) ビタミンB<sub>12</sub>欠乏症の患者 ◆ビタミンB<sub>12</sub>の不活性化により造血機能障害や神経障害を起こすことがある<sup>21)</sup>ので、患者の観察を十分にいき、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こと。
  - b) 造血機能障害のある患者 ◆本薬の副作用が強くあらわれることがある。
  - c) 耳管閉塞、気胸、腸閉塞、気脳症等、体内に窒素の存在する閉鎖腔のある患者<sup>22,23)</sup> ◆亜酸化窒素の血液/ガス分配係数は0.47と、他の吸入麻酔薬と比較すると小さいが、空気に約80%含まれている窒素(0.014)と比較すると34倍である。これは何らかの閉鎖腔がある場合に亜酸化窒素を併用した吸入麻酔を行うと、窒素が閉鎖腔を離れて血液に入り込む速度よりも34倍の速さで亜酸化窒素が血液から閉鎖腔に入り込むことを意味する。その結果、空気で満たされた閉鎖腔の容積が拡大または内圧が上昇する。弾力性のある隔壁を有する空気で満たされた閉鎖腔(腸内ガス、気胸、肺胞性嚢胞、空気塞栓)であれば容積が拡大し、逆に弾力性のない隔壁を有する空気で満たされた閉鎖腔(中耳、脳室、テント上硬膜下腔)であれば内圧が上昇する。

## (2) 禁忌 ◆禁忌は特になし。

## (3) 副作用

- ①造血機能障害(顆粒球や血小板の減少等) ◆顆粒球や血小板の減少等、造血機能障害があらわれることがあるので、長期にわたって連用する場合には血液検査を行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- ②嘔気・嘔吐 ◆消化器(覚醒時)系では嘔気・嘔吐がみられることがある。原則としてあらかじめ絶食させておく<sup>12)</sup>。
- ③精神神経系では末梢神経障害がみられることがある。

## (4) 高齢者 ◆使用可能である。

## (5) その他の注意

- ①静脈麻酔薬であるプロポフォールと本薬を併用すると、麻酔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量が低下することがあるので、併用する場合には、プロポフォールの投与速度を減速するなど慎重に投与する。
- ②手術室勤務者の亜酸化窒素による各種副作用を防止するために、麻酔中は手術室内の換気を十分に行い、できれば麻酔ガス排出システムを整備し、手術室内の麻酔ガス濃度を低濃度に保つ必要がある。職業的に、数年にわたり本薬に曝露された女性で、自然流産率が高いことが報告されている。
- ③亜酸化窒素は反復摂取の体験により、依存性が生じることがある。
- ④本薬の体内閉鎖腔内圧上昇作用により、全身麻酔中に気胸を起こしたとの報告<sup>16)</sup>がある。
- ⑤本薬の長期間(3カ月~数年)の摂取下で、亜急性性脊髄変性様の神経障害が観察されている。
- ⑥仰臥位での開頭術において、本薬の体内閉鎖腔内圧上昇作用により術後に緊張性気脳症が発症したとの報告がある。
- ⑦ヒトにおいては持続吸入開始4日目に顆粒球や血小板の減少等の骨髄機能障害が認められるが、吸入を中止すれば3~4日で寛解がみられるとの報告がある。総じてヒトにおける連続吸入は、48時間以内にとどめるのが望ましいとされている。
- ⑧本薬のカフ内への拡散によりカフ内圧が高まり、カフの変形、破裂、その他のトラブルが生じることがあるので十分注意する。
- ⑨亜酸化窒素が高濃度で存在し、かつ可燃物が存在する部位では、電気メス等の火気を使用しない。
- ⑩本薬は液化ガスのため、容器は立てて使用する。
- ⑪容器には転倒、落下等による衝撃を与えない。
- ⑫バルブその他、ガスの直接接触する所には、油脂、有機物等が付着しないよう注意する。
- ⑬使用するときはバルブをゆっくり全開にし、使用を停止するときや、容器が空になったときはバルブを全閉にする。
- ⑭万一、ガス漏れまたは安全弁よりガスが吹き出したときは、凍傷に注意しながら、容器を立てたまま風通しのよい安全な場所に移し、直ちに販売店に連絡する。

## 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) 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) 1
  - 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) 2
  - 3) Eger EI II, Saidman LJ, Brandstater B : Minimum alveolar anesthetic concentration : A standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 1965 ; 26 : 756-763 (III) 3
  - 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) 4
  - 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) 5
  - 6) Smith AL, Wollman H : Cerebral blood flow and metabolism : Effects of anesthetic drugs and techniques. *Anesthesiology* 1972 ; 36 : 378-400 (II-c) 6
  - 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) 7
  - 8) Smith NT, Eger EI 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) 8
  - 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) 9
  - 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) 10
  - 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) 11
  - 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) 12
  - 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) 13
  - 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) 14
  - 15) 厚生省健康政策局医療技術開発室 監修, 財団法人医療機器センター 編 : 医療ガス保安管理ハンドブック(改訂版)第 4 章医療ガス設備・機器. ぎょうせい, 東京, 1993, 63-186 (III) 15
  - 16) 奥田隆彦 : 全身麻酔中に気胸を起こした 2 症例. *臨床麻酔* 1991 ; 15 : 95-96 (症例報告) 16
  - 17) Epstein RM, Rackow H, Salanitro E, et al : Influence of the concentration effect on the uptake of anesthetic mixtures : The second gas effect. *Anesthesiology* 1964 ; 25 : 364-371 (II-c) 17
  - 18) Eger EI II : Uptake of inhaled anesthetics : The alveolar to inspired anesthetic difference ; *Anesthetic Uptake and Action*, Baltimore, Williams & Wilkins, 1974 ; pp 77-96 (III) 18
  - 19) Becker DE, Rosenberg M : Nitrous oxide and the inhalation anesthetics. *Anesth Prog* 2008 ; 55 : 124-131 (III) 19
  - 20) Dunn-Russell T, Adair SM, Sams DR, et al : Oxygen saturation and diffusion hypoxia in children following nitrous oxide sedation. *Pediatr Dent* 1993 ; 15 : 88-92 (I) 20
  - 21) Baum VC : When nitrous oxide is no laughing matter : nitrous oxide and pediatric anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2007 ; 17 : 824-830 (III) 21
  - 22) Eger EI II, Saidman LJ : Hazards of nitrous oxide anesthesia in bowel obstruction and pneumothorax. *Anesthesiology* 1965 ; 26 : 61-66 (II-c) 22
  - 23) Robin R, Seaberg RR, Freeman WR, et al : Permanent postoperative vision loss associated with expansion of intraocular gas in the presence of a nitrous oxide-containing anesthetic. *Anesthesiology* 2002 ; 97 : 1309-1310 (症例報告) 23



## 酸素 oxygen

### 1) 薬理作用

- (1) 物理化学的性状◆分子式、 $O_2$ ; 分子量、31.999; 融点、 $-218^{\circ}C$ ; 沸点、 $-183^{\circ}C$ ; 比重、1.10529 (空気=1)
- 定量するとき、酸素 99.5vol% 以上を含む。本品は無色の気体で臭いはない。支燃性である。本品 1mL は温度  $20^{\circ}C$ 、気圧 101.3kPa で水 32mL またはエタノール 7mL に溶ける。本品 1000mL は温度  $0^{\circ}C$ 、気圧 101.3kPa で約 1.429g である。
- (2) 薬物動態◆酸素は、生体内においてミトコンドリアの電子伝達系(呼吸鎖)における電子受容体としての役割を担っており、ATP 合成酵素による ATP 合成に関与している(酸化リン酸化)。空气中(乾燥)の酸素分圧は約 160mmHg であるが、ミトコンドリアにおいては 1mmHg 以下である。生体内の各臓器への酸素の供給状態は、肺胞におけるガス交換、心拍出量、血中ヘモグロビン濃度、酸素解離曲線、各臓器への血流分布、細胞への酸素の拡散、酸素消費量などによって規定される。酸素の供給が途絶えると酸化リン酸化は障害され、生体における ATP 産生は、解糖系に依存する。一般に、低酸素によりチトクローム酸化酵素活性が抑制され ATP 産生が低下し、最終的に細胞膜機能が障害されて細胞死が起これらと考えられている。

### 2) 適 応

酸素欠乏による諸症状の改善

- (1) 酸素療法あるいは人工呼吸
- (2) 早産児保育器への供給
- (3) 全身麻酔の導入と維持時の呼吸循環管理。硬膜外麻酔・脊髄くも膜下麻酔時の呼吸抑制による低酸素防止
- (4) 高圧酸素療法<sup>1)</sup>
- (5) 人工心肺

### 3) 使用法

常に気道確保を直ちに行える環境で使用する。

- (1) 酸素療法あるいは人工呼吸◆鼻カニューラ、ポリマスクによる酸素投与時の酸素流量と  $F_{I}O_2$  の関係は患者の 1 回換気量、ポリマスクのフィッティングの状態、使用するポリマスクと患者の顔面の大きさの関係等により影響を受ける<sup>2)</sup>。随時、動脈血酸素飽和度をモニターし必要に応じて動脈血ガス分析を行う。酸素療法施行時は、常にその効果を計り、呼吸状態を監視する。確たる治療目的なしに高濃度の酸素を投与しない。パルスオキシメータによる動脈血酸素飽和度のモニターが望ましい。高濃度の酸素吸入によっても呼吸状態、動脈血酸素化の改善が認められない場合、原因となっている病態の検索を行い、適切に対処する。
- 人工呼吸器に酸素を用いる場合、吸気中の酸素濃度をモニターする。随時、動脈血酸素飽和度をモニターし必要に応じて動脈血ガス分析を行う。
- 酸素療法あるいは人工呼吸ともに、吸気は症状と使用条件に応じ適当な水蒸気圧を維持するように加湿する<sup>3)</sup>。
- (2) 早産児保育器への供給
- ①吸気は症状と使用条件に応じ適当な水蒸気圧を維持するように加湿する<sup>3)</sup>。
- ②保育器内の酸素濃度をモニターする。
- ③随時、動脈血酸素飽和度をモニターし必要に応じて動脈血ガス分析を行う。
- (3) 全身麻酔の導入・維持時の呼吸循環管理
- ①硬膜外麻酔・脊髄くも膜下麻酔時の呼吸抑制による低酸素防止。
- ②吸気は症状と使用条件に応じ適当な水蒸気圧を維持するように加湿する<sup>3)</sup>。
- ③全身麻酔器に酸素を用いる場合、吸気中の酸素濃度をモニターする。随時、動脈血酸素飽和度をモニターし必要に応じて動脈血ガス分析を行う。
- ④全身麻酔時のみならず硬膜外麻酔・脊椎麻酔時も全身麻酔器の始業点検を必ず行う。常時、患者を看視し、「安全な麻酔のためのモニター指針」<sup>4)</sup>を遵守する。
- (4) 高圧酸素療法<sup>1)</sup>◆管理医の監督・指導下に高気圧酸素治療の安全基準<sup>5)</sup>を遵守して行う。3 気圧以下、2 時間以下で用いる。加圧・減圧は  $0.8kg/cm^2/min$  以下の速度で行う。
- (5) 人工心肺◆酸素加装置での投与にあたっては、体外循環中の血液への直接投与であるので生物学的に清浄な酸素が要求される。このため、定められた基準に合致した濾過性能と有効面積を有する滅菌済みのフィルターを用いる。随時、動脈送血中酸素飽和度をモニターまたは動脈血ガス分析を行う。

### 4) 注意点

- (1) 基本的注意点◆高圧ガス保安法<sup>6)</sup>を遵守する。特に以下の点に注意する。



- ①使用にあたっては、ガス名表示、塗色(酸素ボンベは黒色)、容器の刻印等により酸素であることを確かめる。 1
- ②使用に先立って、酸素供給設備のガス漏れ、その他異常のないことを確認する。また、定期的にガス濃度、圧力および気密を点検する。 2
- ③酸素を使用中、電気メス、レーザー等を使用するときは、ガーゼ、脱脂綿、チューブなどの可燃物の発火に注意する。特に頭頸部手術において患者に酸素投与を行った状態で覆布をかけると、術野周囲の酸素濃度が上昇し、火災の危険がある<sup>7)</sup>。「ASAの手術室火災の予防と管理に関する実践的勧告」<sup>8)</sup>では、手術部位周囲の酸素化を避けるよう推奨している。 3 4 5
- (2) 禁忌◆なし(※いかなる患者もすでに空気中で酸素が投与されているため) 6
- (3) 副作用 7
- ①低酸素血症や高二酸化炭素血症の症状のある患者◆慢性閉塞性肺疾患患者、在宅酸素療法を受けている患者などでは、高濃度酸素の吸入によって換気量低下または呼吸停止、あるいは二酸化炭素昏睡をきたすことがある。酸素投与にあたっては動脈血中酸素と二酸化炭素の分圧を監視しつつ、はじめは25%濃度から開始して二酸化炭素の体内蓄積を防ぎながら徐々に上昇させるものとし、人工呼吸法の適用も考慮する。また間欠的投与は避けた方がよい<sup>9)</sup>。 8 9 10 11
- ②酸素中毒◆高濃度酸素の長時間投与や高圧酸素療法下での高分圧酸素投与では酸素中毒症の危険があるので、常に症状を注意深く監視しながら濃度、圧力を調節する。高濃度や高分圧は必要最小限の時間にとどめる。1気圧下では、肺の変化、未熟児網膜症<sup>10)</sup>、高気圧下では中枢神経系への影響が問題となる<sup>11-13)</sup>。酸素中毒の発生機序としては、酸素分圧上昇による細胞内での活性酸素発生が増加することが主因と考えられている<sup>14)</sup>。 12 13 14 15
- a) 呼吸器障害<sup>11-13)</sup>◆酸素に曝露された時間と吸入された酸素分圧の絶対圧が要因となる(上記項目の積が問題となる)。肺浮腫、無気肺、肺毛細血管血流減少、鬱血、肺サーファクタントの減少、線維化、コンプライアンスの低下、肺硬化により、前胸部不快感、肺活量、分時換気量の減少、PaO<sub>2</sub>の低下が生じる。1気圧下では100%酸素吸入7時間で発生するという報告がある。吸入酸素濃度よりもPaO<sub>2</sub>を問題とする報告もある。ARDSの原因の1つとも考えられている<sup>15)</sup>。肺活量が最もよい指標となる。非協力的、胸痛、機械的制約のある患者では、肺コンプライアンス、肺拡散能の測定がよい。低酸素血症や高二酸化炭素血症の症状のある患者における注意と同様、酸素吸入により低換気が生じること、肺胞虚脱が生じることにより、換気能が障害されることに注意する。1気圧下の場合、長時間にわたっても50%以下の低濃度であれば、まず酸素中毒は起こらない。いかなる場合も、患者の状態の経時的な状況変動に応じた必要最低限度の酸素を吸入させるべきである。 16 17 18 19 20 21 22 23
- b) 中枢神経系障害<sup>11)</sup>◆中枢神経系障害は、高気圧下のみで、潜水、潜函作業で問題になる。正常人では、前駆症状(嘔吐、筋痙攣、眩暈、しびれなど)から痙攣大発作に至る。痙攣が突然起こる場合もあり、症状は、発現時間の個人差、同一人でも時期や運動により一定しない。意識障害のある患者ではこれらは指標とはなりえない。また、脳波もヒトでは痙攣前に確実に変化せず指標となりにくい。3絶対気圧下で2時間が許容上限と報告されている。 24 25 26 27
- (4) 高齢者◆上記(3)副作用参照 28
- (5) 妊婦◆妊婦または妊娠している可能性のある婦人の高気圧酸素療法は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ実施する。マウスの高分圧酸素曝露実験で催奇形性と染色体異常の誘発が報告されている<sup>16)</sup>。 29 30
- (6) 小児◆未熟児、新生児への投与にあたっては、酸素濃度を必要最小限に止める。水晶体後線維増殖症(未熟児網膜症)を起こすことがあるので、保育器中の酸素濃度は動脈血酸素分圧を測定して8.0~10.7kPa(60~80torr)の範囲を保つ。また、動脈血酸素飽和度をモニターすることが望ましい<sup>10)</sup>。 31 32 33

## 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) 36
- 1) 榊原欣作, 高橋英世, 小林繁夫: 高気圧酸素治療 その生理学的基礎, 治療の実際および適応に関する2, 3について. 臨床麻酔 1982; 6: 245-257 (III) 37 38
  - 2) 安藤富雄, 奥津芳人, 磨田 裕, 他: 鼻カニューラ, ポリマスクによる酸素投与時のF<sub>I</sub>O<sub>2</sub>. ICUとCCU 1984; 8: 717-722 (I) 39
  - 3) 後藤幸生: 吸入療法の問題点をめぐって(2)給湿の問題点. 臨床麻酔 1977; 1: 294-304 (III) 40
  - 4) 安全な麻酔のためのモニター指針. 麻酔 1997; 46: 1004 (III) 41
  - 5) 日本高気圧環境医学会編: 高気圧酸素治療の安全基準. 高気圧酸素治療入門, 名古屋, 日本高気圧環境医学会, 1997, pp113-147. <http://www.jshm.org/hbo-ckisoku-kizyun.htm> (III) 42
  - 6) 高圧ガス保安法規集(第2次改訂版)経済産業省資源エネルギー庁 原子力安全・保安院保安課. <http://www.khk.or.jp/> (高圧ガス保安協会)(その他) 43 44
  - 7) Greco RJ, Gonzalez R, Johnson P, et al: Potential dangers of oxygen supplementation during facial surgery. Plast Reconstr Surg 1995; 95: 978-984 (その他) 45
  - 8) Caplan RA, Barker SJ, Connis RT, et al: Practice advisory for the prevention and management of operating room fires. Anesthesiology 2008; 108: 786-801; quiz 971-972 (III) 46 47
  - 9) 山村秀夫: 人工呼吸の基礎と臨床, 1978年(III) 48
  - 10) 山本 節: 酸素中毒と未熟児網膜症. ICUとCCU 1983; 7: 469-478 (III) 49
  - 11) 湯佐祥子: 酸素中毒. 臨床麻酔 1985; 5: 233-245 (III) 50
  - 12) 後藤幸生: 酸素中毒と呼吸器障害. ICUとCCU 1983; 7: 457-467 (III) 51

13) Nunn JF : Applied Respiratory Physiology. London, Butterworth, 1987, pp478-494 (Ⅲ)	1
14) 湯佐祚子 : 酸素中毒の発生機序—活性酸素の発生増加—. 臨床麻酔 1990 ; 14 : 61-67 (Ⅲ)	2
15) 小川 龍 : 活性酸素と ARDS. 臨床麻酔 1985 ; 9 : 1433-1442 (Ⅲ)	3
16) 湯佐祚子 : 高分圧酸素の催奇形性および染色体異常誘発性について. 麻酔 1979 ; 28 : 288-293 (Ⅲ)	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

# 空気 air

## 1) 薬理作用

(1) 作用機序◆無色、無臭の気体。融点  $-213.0^{\circ}\text{C}$ 、沸点  $-194.4^{\circ}\text{C}$ 。医療用としては合成空気(人工空気)と圧縮空気がある。空気、特に圧縮空気は、窒素 78% (v/v)、酸素 21% (v/v) および不特定多種類の微量ガス 1% (v/v) からなる混合ガスであるため、その作用機序は各物質により異なる。

### (2) 薬効

①窒素◆吸入過多により分圧が上昇すると、いわゆる「窒素酔い」といわれる高度知能活動の遅滞が認められる。また高圧環境下で空気に曝露した場合も、同様の神経細胞に対する直接的作用が示唆されている<sup>1)</sup>。

②酸素◆生体内でエネルギー発生のために使用される。

③その他の微量ガス◆二酸化炭素以外に生体に対する影響はほとんどないとされる。

(3) 薬物動態◆窒素に関しては、生体内の蛋白質構成元素として多量に存在するものの、通常窒素ガスという形で人体に摂取・使用されることはない。

## 2) 適応

(1) 吸入麻酔薬のキャリアーガス

(2) 酸素と混合して人工呼吸時の換気混合ガス

(3) 高気圧酸素治療あるいはインキュベータの室内酸素濃度調節

(4) 画像診断時のコントラスト

## 3) 使用法

(1) 吸入麻酔薬のキャリアーガス◆全身麻酔あるいは鎮静時の揮発性吸入麻酔薬のキャリアーガス、あるいは人工換気用ガスとして使用する。特に亜酸化窒素使用によるコストおよび環境汚染の問題、完全静脈麻酔法の発達等から麻酔中のキャリアーガスとして有用とされる<sup>2,3)</sup>。

(2) 酸素と混合して人工呼吸時の換気混合ガス◆高濃度酸素が肺や他臓器に損傷を与える可能性がある場合や、新生児や未熟児など酸素濃度を必要最小限にとどめたいときに酸素と混合し、濃度を適正化する。

(3) 圧縮空気の供給システム◆コンプレッサで周囲の大気を圧縮し、リザーバタンクに貯める。エアクリーンユニット、エアドライヤ、除菌フィルターなどの空気洗浄装置を経て減圧して中央配管により供給される<sup>4,5)</sup>。

(4) 合成空気(人工空気)の供給システム◆液体窒素と液体酸素を気化させ、混合器で酸素  $22\pm 1\%$  (v/v)、窒素  $78\pm 1\%$  (v/v) に混合し、バッファタンクを通して中央配管により供給される<sup>4,5)</sup>。

(5) 水分◆圧縮空気の場合は大気中の水分が完全に除去されない可能性がある。圧縮空気の露点は圧力  $4\text{kg/cm}^2$  で  $12^{\circ}\text{C}$  と、合成空気(人工空気)の  $-50^{\circ}\text{C}$  に比べて高く、状況によっては配管や麻酔器および人工呼吸器内の結露の原因となる<sup>6)</sup>。

(6) 合成空気(人工空気)の原料の扱い◆原料となる液化窒素および液化酸素の取り扱い上の注意はそれぞれに準じる。

(7) 合成空気(人工空気)の濃度比◆酸素および窒素の濃度の一定化は混合器の性能による。安全装置である酸素濃度モニターの監視システムは必要である。

(8) 予備のボンベ◆災害時等に備え、いずれの供給システムの場合も予備のボンベを常備することが必要である。

## 4) 注意点

(1) 合成空気(人工空気)と圧縮空気共通

①安全な混合気体であるが、高圧下で可燃物を激しく燃焼させる。

②毒性のない混合気体であるため皮膚への付着、誤吸入、誤飲しても問題はない。

③他の高圧ガス同様、噴出による損傷の可能性(眼など)はある。

(2) 圧縮空気◆完全に不純物が除去されない可能性がある。不純物としては  $\text{NO}_x$ 、 $\text{SO}_x$ 、CO などの有害ガスの他、コンプレッサに起因する油分、炭素、フッ素などがある。

(3) 合成空気(人工空気)◆上記(2)の微量ガス、不純物はほとんど含まれない。

## 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) Dean JB, Mulkey DK : Continuous intracellular recording from mammalian neurons exposed to hyperbaric helium, oxygen, or air. J Appl Physiol 2000 ; 89 : 807-822 (動物実験)

---

2) Baum JA : The carrier gas in anaesthesia : nitrous oxide/oxygen, medical air/oxygen and pure oxygen. Curr Opin Anaesthesiol 2004 ; 17 : 513-516 (Ⅲ)	1
3) Agarwal A, Singh PK, Dhiraj S, et al : Oxygen in air (F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> 0.4) improves gas exchange in young healthy patients during general anesthesia. Can J Anaesth 2002 ; 49 : 1040-1043 (Ⅱ-b)	2
4) 奥津芳人 : 合成空気. Clin Eng 1991 ; 2 : 499-503 (Ⅲ)	3
5) 岡崎 敦, 釘宮豊城 : 【医療ガスについて知ろう】医療で活躍する医療ガス. Clin Eng 2000 ; 11 : 99-105 (Ⅲ)	4
6) 奥山みどり, 中村 功, 劔物 修 : 圧縮空気の使用上の注意点 流量低下の経験から. 麻酔 2000 ; 49 : 652-654 (症例報告)	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

## 二酸化炭素 carbon dioxide (別名: 炭酸ガス)

### 1) 薬理作用

#### (1) 作用機序

##### ①呼吸

a) 延髄と末梢の動脈の化学受容体を pH の低下により刺激し, 呼吸を刺激する.

b) 気管平滑筋の拡張

##### ②循環

a) 直接作用◆ pH 低下による心収縮力の減弱と血管拡張. 強力な冠血管拡張作用.

b) 交感神経興奮作用◆ 血中アドレナリン, ノルアドレナリン, アンギオテンシンなどの循環作動物質の上昇による, 心収縮力と心拍数の上昇, 血管収縮, 不整脈の発生.

##### ③中枢神経

a) 痛み閾値の上昇

b) 意識の低下◆ 高濃度二酸化炭素(約 50%)吸入により麻酔薬と同等の大脳皮質と皮質下の抑制が起こる.

c) 興奮◆ 中等度二酸化炭素(25~30%)吸入により大脳皮質下の興奮と痙攣が起こる.

#### (2) 薬効

①呼吸刺激, 気管拡張.

②心拍出量上昇, 心拍数上昇, 血圧上昇, 末梢血管抵抗減少.

③痛み閾値上昇, 意識低下, 興奮.

(3) 物理・化学的性状◆ 分子量 44.01, 無色, 無臭, pH 3.7 (25℃, 1atm, 飽和水), 不活性, 不燃性, 水溶性 (0.878L CO<sub>2</sub>/L H<sub>2</sub>O, 20℃, 1atm), 血液溶解係数 0.5, 沸点 - 78.5℃.

### 2) 適応

(1) 酸素吸入との併用◆ 高山病における呼吸困難, 麻酔時における覚醒と手術後の肺拡張不全の予防, 一酸化炭素, モルヒネ, シアン化合物などの中毒時における呼吸中枢の興奮性低下などに有効である.

(2) 内視鏡手術時の充填(腹腔鏡など)

(3) CO<sub>2</sub>レーザー(10,600nm)による咽喉頭, 気道内手術

(4) 脳動静脈塞栓術

(5) 開心術時の空気塞栓予防

(6) 人工心肺回路の充填

### 3) 使用法

(1) 酸素吸入時◆ 酸素吸入に併用する場合は, 通常, 純酸素に対して 5~10 vol% の二酸化炭素を混ぜる.

(2) 内視鏡手術時の充填(腹腔鏡など)◆ 気腹圧は 20 mmHg を超えるべきではない<sup>2)</sup>.

(3) CO<sub>2</sub>レーザー◆ レーザー用気管挿管チューブを使用する. 気道内手術時には吸入気酸素濃度は 40%以下とし亜酸化窒素は使用しない<sup>3)</sup>.

(4) 脳動静脈塞栓術時◆ 二酸化炭素吸入(あるいは低換気)により動脈血中二酸化炭素分圧を 50~60 mmHg に上昇させる<sup>4)</sup>.

(5) 開心術時◆ 術野に 2~3 L/min の加温し, フィルターを通した二酸化炭素を送風する<sup>5)</sup>.

(6) 人工心肺回路組み立て終了後◆ 回路内の空気を二酸化炭素に置換する<sup>6)</sup>.

### 4) 注意点

(1) 基本的注意点◆ 二酸化炭素の高濃度投与は危険であるので, 常に症状を注意深く監視しながら濃度を調節し投与を行う. 大気中の二酸化炭素は 101.3 kPa の大気圧のもとでは 0.04 vol% であるが, この含量が 1.6 vol% になると呼吸量が 2 倍になり, 5 vol% になると 3 倍になる. 10 vol% では数分間呼吸速迫が続いた後, 嘔吐, 思考力喪失, 血圧上昇など, さらに 25 vol% では一過性の呼吸速迫の後, 筋攣縮, 間代性痙攣, 昏睡などが生じる.

(2) 心疾患合併患者◆ 心拍出量, 心拍数, 血圧の上昇, 不整脈発生による心疾患の増悪に注意する.

(3) 頭蓋内圧上昇患者◆ 脳血管拡張により頭蓋内圧が上昇し, 脳ヘルニアを引き起こす危険がある.

(4) 意識低下◆ 大脳皮質と皮質下の抑制による<sup>1)</sup>.

(5) 二酸化炭素ガス噴出による眼損傷



## (6) 取り扱い上の注意

- ① 使用時には、ガス名表示、ボンベ塗色 (医療用二酸化炭素のボンベ塗色は緑)、容器の刻印により二酸化炭素であることを確かめる。
- ② 本品は液化ガスのため容器は立てて使用する。
- ③ 換気をよくして、作業環境の二酸化炭素濃度を 5,000ppm 以下とする。
- ④ 容器は転倒、落下の衝撃を与えないようにていねいに扱う。
- ⑤ 容器の転倒、落下防止のためロープ等で固定する。
- ⑥ バルブの開閉は静かに行う。
- ⑦ 2~3L/min 以上でボンベから流出させると、ボンベと二酸化炭素が冷却されるので加温が必要となる。
- ⑧ 使用後は容器のバルブを必ず閉める。

## (7) 貯蔵上の注意

- ① 容器は直射日光等の当たらない 40℃以下の場所に保管する。
- ② 容器は充填容器と空容器を区別して保管する
- ③ 他のガス (酸素、毒性ガス、可燃性ガス)とは区分して置く。
- ④ 容器置場の周囲 2m 以内には火気または引火性もしくは発火性の物は置かない。

- (8) 漏出時の措置 ◆漏洩箇所および付近から速やかに退避し、関係者以外の立ち入りを禁止して十分に換気を行う。二酸化炭素は空気より重く、低い場所に滞留し高濃度になりやすい性状に特に注意が必要である。

## 5) 参考文献

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

- 1) Simon BA, Moody EJ, Johns RA : Therapeutic gases. In Brunton LL (ed) ; Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed. New York, McGraw-Hill Professional, 2005, pp 384-395 (III)
- 2) Joris JL : Anesthesia for laparoscopic surgery. In Miller RD (ed) ; Miller's Anesthesia, 6th ed. Philadelphia, Elsevier, 2005, pp 2285-2306 (III)
- 3) Wolf GL, Simpson JI : Flammability of endotracheal tubes in oxygen and nitrous oxide enriched atmosphere. Anesthesiology 1987 ; 67 : 236-239 ( I )
- 4) Biebuyck JF : Anesthetic considerations for interventional neuroradiology. Anesthesiology 1994 ; 80 : 427-456 (III)
- 5) Nadolny EM, Svensson LG : Carbon dioxide field flooding techniques for open heart surgery : Monitoring minimizing potential adverse effects. Perfusion 2000 ; 15 : 151-153 ( I )
- 6) 阿部稔雄 編著 : 人工心臓 一理論と実際一. 名古屋大学出版会, 1991, pp 121-122 (III)

## 一酸化窒素 nitric oxide : NO

一酸化窒素 (NO) は大気中に存在する窒素酸化物の 1 つであり、自動車の排気ガス、工場の排ガスなどにも含まれ大気汚染物質として知られている。物理化学的性状は無色無臭で、沸点が  $-151.8^{\circ}\text{C}$  と低く、常温では空気よりやや重い気体として存在する<sup>1)</sup>。

NO ガスは、平成 20 年 7 月に新薬として承認されたが、平成 20 年 10 月 1 日時点でまだ販売されておらず、添付文書も部分的にしか公開されていない。そのため、発売時の添付文書の内容が本ガイドラインと異なる可能性がある。

### 1) 薬理作用

#### (1) 作用機序

① 選択的肺血管拡張作用 ◆ 吸入により経気道的に投与された NO は、血管平滑筋細胞内のグアニル酸シクラーゼの構成要素である鉄 (Fe) と結合し、グアニル酸シクラーゼを活性化して cGMP 濃度を上昇させ、血管平滑筋細胞を弛緩させることにより血管拡張作用を生じる<sup>2,3)</sup>。NO は血液に入った時点で赤血球のヘモグロビンと結合し不活化されるため、血管拡張作用は消失する<sup>2,3)</sup>。したがって、体循環に到達する前に NO の作用は消失するので、体血管は拡張せず肺血管のみを拡張し選択的肺血管拡張作用を示す。

② 肺酸化能改善作用 ◆ 肺酸化能改善作用はおもに換気血流比不均等分布の改善による<sup>2,3)</sup>。肺胞内に NO が吸入されると、その肺胞に接した肺毛細血管が選択的に拡張し、血流が増加する。無気肺などのように換気血流比が小さく肺内シャントを形成している部分では、NO による肺毛細血管拡張が生じないが、換気血流比が大きい死腔様の部分では、NO による肺毛細血管の拡張から血流増加が生じ、換気血流比が低下する。肺全体でみると、換気血流比の低い部分の血流が換気血流比の高い部分へシフトするため、換気血流比不均等分布が改善する。すなわち、肺血流量全体の中でシャント量が減少し、ガス交換にあずかる血流量が増加するため酸化能が改善される。

③ 血小板凝集能の抑制 ◆ 吸入された NO は血小板内のグアニル酸シクラーゼを活性化して cGMP 濃度を上昇させ、血小板機能を減弱させる<sup>2)</sup>。

(2) 薬効 ◆ NO は肺から吸入され、換気の良い肺胞にのみ到達し、その部分の肺血管を選択的に拡張させ、換気血流比を改善する。その結果、低酸素血症が改善される。同時に肺血管抵抗を低下させ、肺高血圧症を改善し、右心負荷の軽減により循環動態を改善する。

(3) 薬物動態 ◆ 吸入された NO は、速やかに肺胞上皮細胞膜を通過し、細胞原形質内、肺毛細血管内へと拡散する。ヘモグロビン酸素飽和度が 60~100% のときには、NO は酸化ヘモグロビンと優位に結合し、メトヘモグロビンと硝酸塩を生じる。酸素飽和度がより低いときには、NO は還元ヘモグロビンと結合し、ニトロシルヘモグロビンを形成し、酸素の存在下で窒素酸化物とメトヘモグロビンを生じる。また肺胞内では、酸素および水と反応し、それぞれ二酸化窒素と亜硝酸塩を生じる。これらは血中で酸化ヘモグロビンと反応してメトヘモグロビンと硝酸塩を生じる<sup>3)</sup>。

NO のおもな代謝産物は硝酸塩で、吸入された NO の 70% 以上が尿中に排泄される<sup>3)</sup>。

### 2) 適応

2008 年 10 月 1 日現在、NO の「効能・効果」は、「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善」である。NO の使用に際しての制限はなく、他の血管拡張薬の使用や高頻度振動換気法 (HFOV) などの人工呼吸療法が無効であった場合にのみ限定されない。ただし、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」として、「在胎期間 34 週未満の患者」、「先天性心疾患患者」、「肺低形成患者」および「開心術後の肺高血圧クリーゼをきたした患者」における安全性および有効性は確立していない旨、記載されることとなる。

また、成人も含む新生児以外の年齢層の患者も適応とされていない。しかし海外では、以下の疾患に対して年齢層を問わず NO の使用が報告あるいは提案されている。

#### (1) 重症肺高血圧症

① 肺血管性肺高血圧症 ◆ 特発性肺高血圧症・続発性肺高血圧症・肺静脈閉塞症・遷延性新生児肺高血圧症 (persistent pulmonary hypertension of the newborn : PPHN) など肺血管に起因する肺高血圧症

② 左心系の疾患に伴う肺高血圧症 ◆ 僧帽弁疾患・左室機能障害など

③ 肺疾患もしくは低酸素血症に伴う肺高血圧症 ◆ 慢性閉塞性肺疾患・間質性肺疾患・睡眠時無呼吸症候群など

④ 肺動脈の慢性血栓症もしくは塞栓に伴う肺高血圧症 ◆ 慢性肺梗塞・急性肺梗塞など

⑤ サルコイドーシスなど肺以外の疾患による肺高血圧症

① から⑤ は、WHO による肺高血圧症の分類であるが、その重症例に対する治療アルゴリズムでは、NO 吸入療法は以下のように位置づけられている。① 群に対しては、肺高血圧クリーゼ時の循環動態安定化や酸化能改善などに有効であるとされている。② から⑤ 群に対しては、心臓手術後や肺塞栓症のときの右心負荷軽減に有効であるとされ、肺疾患などに続発する危機的な低酸素血

症の改善にも有効であるとされている。いずれの群においても、NO 吸入療法は、循環動態の安定化、特に右心不全の改善と危機的な低酸素状態を改善することを目的として使用することを提案され、NO の使用とともに、状態を悪化させている他の要因に対する検索と治療を行う必要がある<sup>4)</sup>。

- (2) 急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) ◆ ARDS に対する NO 吸入療法は、かつてはその有効性を期待されていたが、最近の報告では、一時的な酸素化の改善のみが認められ、人工呼吸を必要とした期間や死亡率などの予後の改善が認められなかったために、危機的な低酸素状態もしくは、重度の右心不全に対して緊急退避的に使用する以外には、その使用を推奨されていない<sup>5,6)</sup>。
- (3) 先天性心疾患の術中術後の肺高血圧症 ◆ 先天性心疾患の術中術後の肺高血圧症に対して、海外では NO 吸入療法はその有効性を認められている<sup>7)</sup>。また肺高血圧症ではないが、Glenn 手術など Fontan 型手術の術後には肺血管抵抗を低く保つ必要があるため、NO 吸入療法の適応となる<sup>8)</sup>。しかし、肺高血圧クリーゼに関連した死亡率の改善については、エビデンスが示されていない<sup>9)</sup>。これはむしろ、NO の効果が十分に認識されているがために、死亡率の減少を示すための無作為化比較試験が倫理的に行えないためであると考えられる。
- (4) 心移植もしくは肺移植の術中術後の肺高血圧症 ◆ 心臓移植もしくは肺移植の術中術後の肺高血圧症に対する NO 吸入療法は、その効果について賛否両論がある。心移植もしくは肺移植の術後の肺高血圧症に対して NO 吸入療法を行うと、他の外科手術後の肺高血圧症や内科的疾患に起因する低酸素血症に NO を使用した場合と比較して死亡率を改善するとの報告がある<sup>10)</sup>。また、肺移植時の再灌流障害に対して有効であるとの報告がある一方で、肺移植の再灌流直後から NO 吸入療法を開始しても酸素化や人工呼吸時間、30 日後の死亡率に差がないとする報告もある<sup>2)</sup>。現時点では、右心負荷の改善と危機的な低酸素血症の改善を目的とした使用が妥当であると考えられる。
- (5) 先天性横隔膜ヘルニア ◆ 先天性横隔膜ヘルニアに対する NO 吸入療法は、かつては膜型人工肺体外循環 (ECMO) の使用を回避し、生存率を改善すると期待されていたが、エビデンスを示すことができなかった。しかし近年は、低酸素血症や肺高血圧症による循環動態の悪化に対して緊急退避的に NO を使用するよりも、循環動態および酸素化の安定を図るために、外科手術待機中のより早期から NO を使用する傾向にある<sup>11)</sup>。

### 3) 使用法

2008 年 10 月 1 日現在公表されている「用法・用量」および「用法・用量に関連する使用上の注意」は以下の通りである。

NO はボンベによって供給されることから、NO ガスを人工呼吸器の回路内や麻酔回路内に添加するには、減圧弁、精密流量計、吸気中 NO 濃度モニター、吸気中 NO<sub>2</sub> 濃度モニターおよび酸素濃度モニターなどからなる専用の供給機器が必要となる。平成 20 年 10 月 1 日時点で、これらの機能を有する一酸化窒素ガス管理システム「アイノベント」が承認申請されているが、その詳細な仕様などは明らかにされていない。

#### (1) 用法・用量

- ① 出生後 7 日以内に吸入を開始し、通常、吸入期間は 4 日間までとする。なお、症状に応じて、酸素不飽和状態が回復し、本治療から離脱可能となるまで継続する。
- ② 本薬は吸入濃度 20ppm で開始し、開始後 4 時間は 20ppm を維持する。
- ③ 酸素化の改善に従い、5ppm に減量し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。

#### (2) 用法・用量に関連する使用上の注意

- ① 本薬を用いる場合は、専用の一酸化窒素ガス管理システム (アイノベントまたはアイノベントと同等以上の性能を有する装置) を用いること。
- ② 本薬吸入開始時の吸入酸素濃度 (FiO<sub>2</sub>) は 1.0 である。
- ③ 本薬の吸入濃度は 20ppm を超えないこと。吸入濃度が 20ppm を超えるとメトヘモグロビン血症発生および吸入二酸化窒素 (NO<sub>2</sub>) 濃度増加の危険性が増加する。
- ④ 吸入開始後 4 時間以降に、動脈血酸素分圧 (PaO<sub>2</sub>) > 60mmHg または経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) > 92% になれば、本薬の吸入濃度を 5ppm に減量していく。
- ⑤ FiO<sub>2</sub> を減量し、FiO<sub>2</sub> = 0.4~0.6 で PaO<sub>2</sub> > 70mmHg になるまで、本薬の吸入濃度は 5ppm で維持する。
- ⑥ 離脱の際は、臨床的に安定していることを確認し、本薬を徐々に減量しながら慎重に終了する。終了前には FiO<sub>2</sub> を 0.1 増量してもよい。
- ⑦ 投与中止の際は、本薬の吸入濃度を 1ppm まで徐々に減量すること。1ppm 投与中、酸素化に変化がみられない場合は FiO<sub>2</sub> を 0.1 増量のうえ、本薬を中止し、患者の状態を十分に観察すること。酸素化が悪化する場合は本薬を 5ppm で再開し、12~24 時間後に NO 吸入療法の中止を再考すること。
- ⑧ 本薬の投与を急に終了または中止すると、肺動脈圧の上昇または酸素化の悪化がみられることがある。肺動脈圧の上昇または酸素化の悪化は本薬に反応しない患者においてもみられることがある。

## 4) 注意点

注意点については、添付文書の内容が部分的にしか明らかにされていない。

## (1) 基本的注意点

- ①環境汚染の防止◆これまで NO 使用の際は、人工呼吸器などからの排ガスおよび患者の呼気を全て吸引し、活性炭やソーダライムで NO を吸着した後廃棄し、集中治療室内などの環境汚染を防止することを原則としていたが、今回の申請承認では、呼気の回収などについては触れられていない。
- ② NO<sub>2</sub> の産生◆ NO 吸入療法で安全上問題となるのは、血中メトヘモグロビン濃度の上昇と、吸気中の酸素と NO の反応により NO<sub>2</sub> が産生されることである。添付文書では、血中メトヘモグロビン濃度は、NO 吸入開始後 1 時間以内に測定し、12 時間までは頻回に、24 時間以降は少なくとも 1 日に 1 回測定するように記載される。血中メトヘモグロビン濃度は上限を 2.5% と設定される。吸気中 NO<sub>2</sub> 濃度は連続的に測定し、上限値を 0.5 ppm と設定される。

## (2) 禁忌◆その薬理学的作用から考えて、肺血管抵抗を下げてはならないような病態、すなわち、先天性心疾患や心筋梗塞による心室中隔破裂などで、左→右シャントにより肺血流量が増加して心不全をきたしている症例は禁忌となる。

また、まれではあるが、メトヘモグロビン還元酵素欠損症患者に対する投与は禁忌である<sup>3)</sup>。

## (3) 副作用

- ①メトヘモグロビン血症◆肺から吸入された NO は血中に拡散しヘモグロビンと結合して活性を失うが、このときにメトヘモグロビンが生じる。メトヘモグロビンはシアンなどの陰イオンと結合するが酸素とは結合しないため、血中メトヘモグロビン濃度が上昇すると赤血球の酸素運搬能が低下する。新生児、未熟児ではメトヘモグロビン濃度が上昇しやすいので、頻回に血中メトヘモグロビン濃度を測定する必要がある。正常値は 1% 以下で、治療には NO 吸入の減量または、中止が必要である。高度のメトヘモグロビン血症に対しては、メチレンブルー 1 mg/kg を静注投与することもあるが、保険適応外使用である。
- ② NO<sub>2</sub> の発生◆ NO は酸素と反応して NO<sub>2</sub> を生じる。この反応は、酸素濃度、NO 濃度および酸素と NO の接触時間に依存している。NO<sub>2</sub> は NO よりもはるかに毒性が強く、低濃度で気道刺激性を持ち、25~50 ppm で細気管支炎や気管支炎、150 ppm 以上で致命的な肺障害を引き起こす。吸気中 NO<sub>2</sub> 濃度は連続的にモニターし、その上昇がみられたならば直ちに NO を減量または中止する。
- ③出血傾向◆成人では臨床的に出血傾向が増大するとの報告はないが、早期産児では、生後 3 日以内に重症の酸素化不良に対して NO 吸入療法を行うと、重症脳室内出血の危険性を高める傾向があるとの報告がなされている<sup>12)</sup>。
- ④リバウンド現象◆ NO 吸入の中止に伴って、著明に肺血管抵抗が上昇し、肺高血圧が悪化することがある<sup>3)</sup>。

## (4) 妊産婦◆肺高血圧症合併妊婦に対して、NO 吸入療法を試みた症例報告があるのみで、安全性等に関する報告はないのが現状である。使用上問題になるとすれば、メトヘモグロビン血症が胎児に及ぼす影響が考えられる。

## 5) 参考文献

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

- 1) 山口信行, 戸畑 創：一酸化窒素. 並木昭義, 山蔭道明 編；日常診療に役立つ医療ガスと危機管理. 真興交易医書出版部, 2002, pp139-149 (III)
- 2) Griffith MJ, Evans TW : Inhaled nitric oxide therapy in adults. N Engl J Med. 2005 ; 353 : 2683-2695 (Review)
- 3) Nichols DG, eds : Rogers' textbook of pediatric intensive care. 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2008, pp279, pp534-536 (III)
- 4) Zamanian RT, Haddad F, Doyle RL, et al : Management strategies for patients with pulmonary hypertension in the intensive care unit. Crit Care Med 2007 ; 35 : 2037-2050 (III, 総説)
- 5) Deja M, Hommel M, Weber-Carstens S, et al : Evidence-based therapy of acute respiratory distress syndrome : an algorithm-guided approach. J Int Med Res 2008 ; 36 : 211-221 (III, 総説)
- 6) Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, et al : Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury : systematic review and meta-analysis. BMJ 2007 ; 334 : 779 (Review・meta-analysis)
- 7) Miller OI, Tang SF, Keech A, et al : Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery : a randomised double-blind study. Lancet 2000 ; 356 : 1464-1469 (I)
- 8) Yoshimura N, Yamaguchi M, Oka S, et al : Inhaled nitric oxide therapy after Fontan-type operation. Surg Today 2005 ; 35 : 31-35 (II-b)
- 9) Bizzarro M, Gross I : Inhaled nitric oxide for the postoperative management of pulmonary hypertension in infants and children with congenital heart disease. Cochrane Database Syst Rev 2005 ; 4 : CD005055 (III, 総説)
- 10) George I, Xydias S, Topkara VK, et al : Clinical indication for use and outcomes after inhaled nitric oxide therapy. Ann Thorac Surg. 2006 ; 82 : 2161-2169 (II-b)
- 11) Lally KP, Lally PA, Van Meurs KP, et al : Treatment evolution in high-risk congenital diaphragmatic hernia : Ten years' experience with diaphragmatic agenesis. Ann Surg. 2006 ; 244 : 505-513 (II-b)
- 12) Barrington KJ, Finer NN : Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2007 ; 3 : CD000509 (III, 総説)



## ヘリウム helium

## 1) 薬理作用

(1) 作用機序<sup>1)</sup> ◆分子量 4.0026, 比重 0.138 (0℃, 1 気圧)の無色, 無臭, 無味で, 常温ではガス体である。化学的に不活性で, あらゆる元素の中で水素について分子量 (密度) が小さく, 希ガスで, その低密度, 低溶解度, 高熱伝導度のため, 海外では医薬品として利用されている。ヘリウムは酸素と混合してマスクや気管チューブから投与される。高圧環境下では他のガスの代用として使われると, 低密度となるため呼吸がしやすくなる。

気道の気流は通常は層流であるが, 流速が早くなったり気道が狭くなると乱流となる。層流か乱流かを定める無次元数をレイノルズ係数  $R = 2\rho av/\mu$  ( $\rho$ : 密度,  $a$ : 半径,  $v$ : 速度,  $\mu$ : 粘性) という。レイノルズ係数が 20 を超えると一部に乱流が発生しはじめ, 2000 を超えると全体が乱流になる。ヘリウム密度は空気より小さい (標準状態, 0℃, 1 気圧では 0.1785 g/L, 空気は 1.2929 g/L) ため, 気道狭窄があったり流速が早くなっても乱流になりにくく, 気道抵抗を低く保つことができる。しかし現在, 本邦では医薬品として認められていない。

(2) 薬効 ◆酸素にヘリウムを希釈して呼吸ガスに用いると気道仕事量を軽減することができる。レイノルズ係数が大きい乱流状態では, 円管内を流れる流体の流量は, 流体の密度の平方根に反比例することから, ヘリウムでは, 同一の圧力条件下では, より大きな流量 (約 1.7 倍) が得られる。

(3) 薬物動態 ◆ヘリウムは窒素や酸素に比べ, 水や血液に対する溶解度が低く, かつ化学的に不活性であることから, 生体に薬理学的な作用は持たず悪影響はほとんどない。

2) 適応<sup>1)</sup>

(1) 慢性閉塞性肺疾患<sup>2~4)</sup>, 喘息<sup>5)</sup>, 上気道閉塞<sup>5)</sup>, 呼吸窮迫症候群の換気量増加および断面積の小さい気管チューブを用いる際の換気維持, 高頻度換気時における使用, 気管支内視鏡使用時の換気維持

(2) 微小無気肺性の術後呼吸不全の無気肺, およびガス交換の改善, 心臓手術後呼吸不全<sup>1)</sup>

(3) 消耗性肺疾患における呼吸仕事量軽減<sup>3)</sup>

(4) 気道のレーザー治療

(5) MRI 検査での造影剤

(6) 潜水作業での酸素の希釈剤

(7) 呼吸機能検査 ◆既知の濃度のヘリウムを吸入させ, 呼気中のヘリウムの希釈程度の測定から, 特に残気量, 機能的残気量の測定などを行う<sup>6)</sup>。

3) 使用法<sup>1)</sup>

(1) 呼吸機能検査 ◆ヘリウムは窒素や酸素に比べ, 水や血液に対する溶解度が低く, 体液に溶け込むガス量も少なく, 化学的に不活性であるので呼吸機能検査に適する。

(2) 呼吸管理 ◆ヘリウムを用いた呼吸管理では, 安全性確保のため, 酸素を 21%以上含有させたヘリウム+酸素の混合ガスを用いることが必須である。ヘリウム 79%+酸素 21%の混合ガスは分子量 9.9, 密度 0.44 g/L で, 空気の分子量 29.2, 密度 1.3 g/L の 1/3 である。しかし, 低酸素状態では酸素に混合するヘリウム量には限界がある。さらに, 粘性は空気より大きく, 層流の流速を減少させる。気体の密度は小さいほど乱流になりにくいため (レイノルズ係数が低下するため), 空気換気では乱流状態であった気道部位において, ヘリウム酸素混合ガスを用いれば, 流れの状態を乱流から層流へと遷延させることにより, 末梢への流量を増加させることができる。すなわち, 気道に狭窄病変が存在している場合に, 吸入気の狭窄部位での通過が良好となり, 末梢への吸入気流入が増加する。

ヘリウム酸素混合ガスは, 人工呼吸中に用いる場合が多い。投与システムとしては, 酸素とヘリウム酸素混合ガスの両方が併用でき, その混合比率を変えることができるように, ヘリウム酸素混合ガスと酸素の両方をガスブレンダーを介して人工呼吸回路に接続するシステムが推奨される。投与濃度は, 吸入酸素濃度を指標に酸素ブレンダーを調節して, 目標混合濃度に設定する。使用にあたっては呼吸・循環の管理に十分注意し, できれば麻酔科医の管理のもとに使用するのが望ましい。

(3) 無気肺防止 ◆ヘリウムは窒素に比べ溶解度が低いため, 肺胞に到達したヘリウムが肺胞内にとどまり, 肺胞の開存性を保つので, 肺間質内水分貯留に伴う肺胞虚脱 (microatelectasis) や, 高濃度酸素吸入に伴う吸収性無気肺を防止, 改善する。

(4) 呼吸仕事量を軽減 ◆ヘリウム吸入により気道抵抗が小さくなり, ガスの流速が大きくなるために, 呼吸仕事量を軽減することができる。特に, 上気道閉塞, 慢性閉塞性肺疾患, 喘息, 呼吸窮迫症候群 (RDS) 等においては, 気管および中枢気管支の狭窄, あるいは閉塞時, 気道には乱流が生じやすく, 肺胞換気量の減少および呼吸仕事量の著しい増大を呈するが, このような病態においてヘリウム酸素混合ガスは有効である。

(5) レーザー手術 ◆ヘリウムは, その熱伝導度が高いことを利用してレーザー手術に用いられる。レーザーの当たった部分から熱が逃げ去るのが早いので, 組織損傷が少なく, 周りの可燃性物質が発火点に達しにくくなる。密度が低いので細径の気管チューブでも流速



が落ちにくい。

- (6) MRI 検査の造影剤◆超偏極ヘリウムが肺の MRI 検査に造影剤として用いられる。光ポンピング法といわれ詳細な画像イメージが得られる。
- (7) 高圧環境での利用◆潜水作業は、酸素中毒、希ガス（窒素）によるナルコーシス、さらに潜函病の危険のために深度と時間が制限される。酸素中毒は 5 気圧以上の長期曝露で起こる。ヘリウムはナルコーシスの作用がなく、組織に溶解しない。酸素をヘリウムで希釈すると、減圧時の気泡形成が軽減され、高圧環境下でも呼吸仕事量を減弱させる。ヘリウムは熱容量が小さいので、潜水環境下で特に問題となる気道からの熱の放散を防ぐ。

#### 4) 注意点

##### (1) 基本的注意点

- ①長時間の使用については安全性のデータがないので、できるだけ短時間の使用にとどめること。
- ②現状のヘリウム投与装置の問題点として、通常の酸素ブレンダーはヘリウム酸素混合ガスに対応していないため、目標混合濃度を設定するためには微妙な調整を要する。定常流型の人工呼吸器での投与は、多量のヘリウム酸素混合ガスを要したり、あるいは投与が多くの場合困難である。したがって、実際に人工呼吸の際の換気量の調節は、気道内圧によって調整するか、ノモグラムを用いて調節する。より簡便にヘリウム酸素吸入療法を行うためには専用のヘリウム酸素混合ガスを供給する中央配管システムを構築するのが望ましい。

##### (2) 禁忌◆報告がない。

- (3) 副作用◆SD 系ラットおよびビーグル犬を用いてのヘリウム酸素混合ガスの吸入曝露による、急性および慢性毒性実験、細菌の復帰と突然変異を指標とした変異原物質検出法である Ames 試験、マウス、ウサギおよびイスを用いての一般薬理試験が行われている。その結果、ヘリウム酸素混合ガスは、いずれも急性および慢性の毒性を発現しないこと、中枢神経系、自律神経系および腸管平滑筋に対して影響を及ぼさないこと、心拍数・平均血圧にも影響を及ぼさなかったことが報告されている<sup>9)</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) 公文啓二：ヘリウム酸素吸入療法。呼吸 1997；16：1274-1279。(III)
- 2) Jolliet P, Watremez C, Roeseler J, et al：Comparative effects of helium-oxygen and external positive end-expiratory pressure on respiratory mechanics, gas exchange, and ventilation-perfusion relationships in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease. Intensive Care Med 2003；29：1442-1450 (II-b)
- 3) Tassaux D, Gainnier M, Battisti A, et al：Helium-oxygen decreases inspiratory effort and work of breathing during pressure support in intubated patients with chronic obstructive pulmonary disease. Intensive Care Med 2005；31：1501-1507 (II-b)
- 4) Jolliet P, Tassaux D, Roeseler J, et al：Helium-oxygen versus air-oxygen noninvasive pressure support in decompensated chronic obstructive disease. A prospective, multicenter study. Crit Care Med 2003；31：878-884 (I)
- 5) Myers TR：Therapeutic gases for neonatal and pediatric respiratory care. Respir Care 2003；48：399-422 (III)
- 6) Marco FD, Sperti LR, Milan B：Measurement of functional residual capacity by helium dilution during partial support ventilation：in vitro accuracy and in vivo precision of the method. Intensive Care Med 2007；33：2109-2115 (II-b)

# 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  
2019年5月28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
I. 催眠鎮静薬 .....	5
第3版 第4訂(2019.1.31) : 16項目	
II. 鎮痛薬・拮抗薬 .....	41
第3版 第4訂(2018.4.27) : 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(2019.1.31) : 38項目	
X. 小児麻酔薬 .....	394
第3版 第4訂(2019.5.28) : 23項目	
XI. ペイン .....	458
第3版 第4訂(2018.4.27) : 64項目	
XII. その他 .....	620
第3版 第4訂(2015.3.13) : 34項目	
更新履歴 .....	709
執筆者一覧 .....	724

- 各章の扉に項目目次が掲載されているので参照されたい。
- 章目次には各章の最終作成(改訂)日を示してある。詳細は巻末の更新履歴を参照されたい。
- ジェネリック医薬品については各企業の添付文書を確認されたい。

## 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、サプリメント(補遺) PDF の作成・追記の形で行う。サプリメント PDF は、上記 URL から入手されたい。
- 1年に1回、本編 PDF にサプリメントの内容を反映させて、本編 PDF を改訂する予定である。
- 更新履歴は、後付けの更新履歴ページを参照されたい。

### 《パブリックコメント》

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

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

## 《参考》添付文書情報の入手方法

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

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

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





## 更新履歴

- 2009.12.25 第3版 成人領域(I章～VIII章) 公開
- 2010.7.30 2010年 第1補遺(第3版 初訂) 公開  
(新規追加1項目, 改訂3項目, 執筆者一覧更新)
- 新規) VI. 筋弛緩薬・拮抗薬: スガマデクス ナトリウム  
本邦における承認取得, 販売開始にあたり, 新たに項目を追加した。
- 改訂) VII. 輸液・電解質液: 膠質輸液 / ヒドロキシエチルデンプン配合剤  
p.167 (輸-11) 「2) 適応」に「(5) その他, 重症患者管理における相対的な循環血液量低下」を追加した。  
「3) 用法 (1) 成人②」にある高分子量製剤, 中分子量製剤, 低分子量製剤の平均分布量を変更した。  
「同④」の最終部にある腎機能障害に関する部分を変更し, 対応する文献 4, 5 を新文献に変更した。「同⑦」の「分子量 450,000Da の製剤」を「高分子量ヒドロキシエチルデンプン製剤」に変更し, 「分子量が約 1/7 であり,」を削除した。「3) 用法 (2) 小児」の「通常体重 kg あたり, 10mL 以内を用いる。」を削除した。  
p.168 (輸-12) 旧文献 4, 5 を削除し, 新文献を 4 として挿入し, 以降, 文献番号をずらした。
- 改訂) VII. 輸液・電解質液: D-マンニトール  
p.178 (輸-22) 文献 2, 5, 7, 10 のエビデンス評価表記を追加または変更するとともに, 文献 9 を変更した。
- 改訂) VIII. 循環作動薬: エフェドリン塩酸塩  
p.209 (循-29) 4) 注意点の「(2) 禁忌」を「(2) 慎重投与」に変更し, 「③慎重投与」を削除し, 「(2) の③ 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, 25～100 $\mu$ g を単回投与し, 25～100 $\mu$ g/hr で持続投与を行う<sup>6)</sup>。」を「a) 術後痛 ◆添付文書では, 25～100 $\mu$ g を単回投与し, 25～100 $\mu$ g/hr で持続投与するとあるが, 本邦における臨床用量より明らかに多い。少なくとも初期投与量はより減量し, 呼吸数など患者の臨床症状を観察しながら増減する。」に変更した。

## 改訂)IX. 産科麻酔薬：フェンタニルクエン酸塩

p.336 (産-56) 「3) 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, ゴピクロン, トリアゾラム, ニトラゼパム, ヒドロキシジンパモ酸塩(塩酸塩), フルニトラゼパム, フルラゼパム塩酸塩, プロチゾラム, 桂枝加朮附湯エキス, ブシ(附子)末]

## 改訂)I. 催眠鎮静薬：オキサゾラム

p.8 (眠-4) 3) 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：ヒドロキシジンパモ酸塩, ヒドロキシジン塩酸塩

p.22 (眠-18) 1) 薬理作用(1)作用機序に「②第1世代抗ヒスタミン薬は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、ヒドロキシジンは鎮静薬, 制吐薬としても使われている。」を追加した。2) 適応の解説中、「近年、頻尿・知覚過敏・尿意切迫感・膀胱痛などの症状を呈する原因不明の難治性疾患である間質性膀胱炎に対するヒドロキシジンの有用性が報告されており<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>, ヒヒ症候群<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



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)禁忌の中にあつた慎重投与の「①急性・慢性アルコール中毒患者」と「②β遮断薬を使用中の患者」を(4)慎重投与に移動し、以降の番号をずらした。「③痙攣および痙攣性疾患患者」を「③痙攣発作の既往歴のある患者」に変更した。(5)副作用①重大な副作用 a) 急性心不全を「急性心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。」のように変更した。c) 痙攣に元あつた「ケタミンによる麻酔時には咽喉頭反射が維持されているので、咽喉頭に機械的刺激を与えると、喉頭痙攣を生じることがある。」を削除した。d) 覚醒時反応の内容を「浮遊感覚、鮮明な夢(悪夢など)、幻覚、譫妄状態などが出現する。これらの現象は小児より成人に、男性より女性に多いとされている<sup>12)</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文目にあつた術後嘔気・嘔吐予防での使用法を「術後嘔気・嘔吐の予防には成人では1.0~1.25mgを麻薬投与前に静注する<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つた。米国FDAの麻酔・生命維持薬諮問委員会は、ドロペリドールの低用量使用は承認適応外であり、Black Box Warningに該当しないので、各医師の裁量に任せるとした<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) 使用法の(1)~(3)を箇条書きにして整理するとともに、(1)全身麻酔の導入および維持に「④プロポフォルには鎮痛作用、筋弛緩作用がないので、症例に応じてオピオイド(レミフェンタニル、フェンタニル)の全身投与、区域麻酔による鎮痛と、筋弛緩薬の投与を行う。」を追加した。

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

再投与により症状が再発することがある。また本剤の添加剤と組成が類似の静注脂肪輸液に過敏症の既往歴のある患者にも投与しない。」を追加した。(4)副作用の②の末尾に「一方で卵アレルギー患者にはプロポフォ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：エンフルラン

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

#### 改訂)V. 局所麻酔薬：レボプロピバカイン塩酸塩

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

#### 改訂)V. 局所麻酔薬：ロピバカイン塩酸塩

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

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

#### 改訂)VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：スガマデクスナトリウム

p.144 (筋-4) 1)薬理作用(3)薬物動態を箇条書きにした。

p.145 (筋-5) 4)注意点に「(1)基本的注意点」を追加し、以降番号をずらした。(2)禁忌の解説を「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」に変更した。(5)高齢者では、元からあった内容を①とし、新たに「②PTCが1~2と深部遮断時にスガマデクス4mg/kgを投与した場合、TOF比0.9への回復は20~50歳では1.3分、70歳以上で3.6分であった<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)使用方法では、元の「(1)手術、検査、および処置時の麻酔」は、「①投与量」の解説と「②注意事項」を削除し、「(1)全身麻酔および吸入麻酔の導入」に変更した。元の「(2)外科手術後の鎮痛、熱傷の処置時の鎮痛」を削除した。新たに「(2)検査・処置時の鎮静」、「(3)プロポフォルと併用による鎮静」、「(4)電気痙攣療法の際の麻酔」を追加した。

p.299 (産-21) 4) 注意点(1)基本的注意点の④を、元の「④ケタミンは、口腔内および気道分泌物を増加させ、気道閉塞・喉頭痙攣誘発の危険性因子となるため、分泌物抑制薬としてアトロピンの事前投与が推奨される。」から「④ケタミン投与後の有害事象として、筋緊張の亢進と嘔気・嘔吐が高頻度に認められる。喉頭痙攣や口腔・気道分泌物の増加は稀であるため、アトロピンの事前投与は必ずしも必要ない<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)禁忌の中にあつた慎重投与の「①急性・慢性アルコール中毒患者」と「②β遮断薬を使用中の患者」を(4)慎重投与に移動し、以降の番号をずらした。「③癲癇および痙攣性疾患患者」を「③痙攣発作の既往歴のある患者」に変更した。(5)副作用①重大な副作用a)急性心不全を「急性心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。」のように変更した。c)痙攣に元あった「ケタミンによる麻酔時には咽喉頭反射が維持されているので、咽喉頭に機械的刺激を与えると、喉頭痙攣を生じることがある。」を削除した。d)覚醒時反応の内容を「浮遊感覚、鮮明な夢(悪夢など)、幻覚、譫妄状態などが出現する。これらの現象は小児より成人に、男性より女性に多いとされている<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：スキサメトニウム塩化物水和物

p.310 (産-32) (5)産科領域における注意点①胎盤通過性の冒頭の1文を「臨床使用量での胎盤通過性はほとんど認められない<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◆気道刺激性が強いため、基本的に全身麻酔のマスク導入(小児では緩徐導入を含む)には適さない。」に変更した。3)使用方法を大幅に変更した。

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

#### 改訂)Ⅸ. 産科麻酔薬：ドロペリドール

p.322 (産-44) 1)薬理作用の(2)薬効の③の解説に「ドロペリドールの術後嘔気と術後嘔吐の予防効果は同等であるが、その作用時間は短い<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发出し、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：レボプピバカイン塩酸塩

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%レボプピバカイン(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%レボプピバカイン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。」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

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

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

改訂) X. 小児麻酔薬: プロポフォール

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

p.432 (児-39) 4) 注意点(4) 副作用の②の末尾に「一方で卵アレルギー患者にはプロポフォールは安全に使用できるという報告もある<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, ロピバカインはプビバカインやレボプビバカインに比較して 1.3~1.5 倍の用量が必要である。等用量を投与する場合には, ロピバカインの中枢神経毒性や心毒性はプビバカインおよびレボプビバカインよりも低いと考えるべきである。」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」として簡条書きに整理した。(3) 副作用の③と④を簡条書きに整理した。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」, 「⑤ CYP2D6 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(中枢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：フェンタニルケエン酸塩(貼付剤・バツカル錠・舌下錠を含む)

p.491 (ペ-35) 1) 薬理作用(2) 薬効の④を「④フェンタニル注射液は、麻酔時、術後鎮痛や癌性痛治療に使用されている。呼吸状態のモニタリング下であれば硬膜外投与も可能である<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「②2歳以上の小児」を追加し, 「(3)神経障害性痛(特に有痛性糖尿病性ニューロパチー, 三叉神経痛)に対する鎮痛」を追加した。4) 注意点(3)高齢者に「トピラマートは主として腎排泄であり, 高齢者では腎機能が低下している場合が多いので留意する必要がある。」を追加した。

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

#### 改訂) XI. ペイン：プレガバリン, ガバペンチン

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

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

#### 改訂) XI. ペイン：ケタミン塩酸塩

p.558 (ペ-102) 1) 薬理作用(1)作用機序を, 他の領域と同じとなるように変更した。(2) 薬効①麻酔・鎮痛作用の解説の冒頭に「鎮痛作用は麻酔作用より少ない投与量で発現する<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「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。

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：アルプロスタジール, 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, 骨盤低筋群の痛み, 神経障害性疼痛, 虚血性潰瘍の治療, 腫瘍(血管を拡張させ, 血流を増やすことで放射線療法の効果を高め, 抗痛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(エチドロン酸ナトリウム, アレンドロン酸ナトリウム水和物, リセドロン酸ナトリウム水和物)

ン酸ナトリウム水和物, パミドロン酸二ナトリウム, インカドロン酸二ナトリウム, 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>。」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: メチルプレドニゾン, メチルプレドニゾン酢酸エステル, メチルプレドニゾ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, プレドニゾン5mg, メチルプレドニゾン4mg, デキサメタゾン0.75mgと同等である。」に変更した。2) 適応(1)急性循環不全の中にあつた「感染性ショック」を「敗血症性ショック」に変更した。3) 使用法(1)急性循環不全②を「②感染性ショック」から「②敗血症性ショック」に変更した。

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

改訂) XII. その他: アドレナリン

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

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

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

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

改訂) XII. その他: メチルプレドニゾン, メチルプレドニゾン酢酸エステル, メチルプレドニゾ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, プレドニゾン5mg, メチルプレドニゾン4mg, デキサメタゾン0.75mgと同等である。」に変更した。

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

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

改訂) XII. その他: インスリン

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

2016.3.25 改訂) X. 小児麻酔薬: プロポフォール

P430 (児-37) (4) 小児領域における薬物動態に「③3～26ヵ月の乳幼児41人に対してセボフルラン吸入による導入後, セボフルラン吸入を中止してレミフェンタニル0.26 $\mu$ 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蓄積作用は少ないと考えられている。」を「context-sensitive half timeは成人より長く, 投与中止から覚醒までに要する時間は延長する」に変更した。

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



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

P431 (児-38) 3 使用法(1)全身麻酔の導入 ①の文献8)を文献9)に変更した。3 使用法(1)全身麻酔の導入 ②の文献9)を文献10)に変更した。3 使用法(2)全身麻酔の維持の文献10)を文献11)に変更し、文末に「ここに示す投与方法は2時間程度の短時間の全身麻酔におけるものであることに留意する。」を追記した。3 使用法(2)全身麻酔の維持の②の文献11)を文献12)に変更し、「ただし、この結果は数時間程度のプロポフォール投与における血中濃度測定の結果から導き出された4時間を上限とする薬物動態シミュレーションによるものであり、8時間を超えるような長時間投与時の血中濃度を保証するものではないことに留意する。」を追記した。3 使用法(2)全身麻酔の維持③の文献12)を文献13)に変更した。4 注意点(1)基本的注意点⑦の2行目「1 アンブルを複数の患者に使用しない。本薬の投与に使用した注射器、チューブ類および残液は投与開始12時間後で廃棄する。また、12時間を超えて投与する場合は、新たな注射器、チューブ類および本薬を使用する」に変更した。4 注意点(1)基本的注意点⑨の3行目「リドカイン(20mg)」を「リドカイン(0.5～1mg/kg)」に変更し、文献13)を文献14)に変更した。4 注意点(4)副作用②の文献14)を文献15)に変更した。4 注意点(4)副作用③の文献15)を文献16)に変更した。4 注意点(4)副作用④を「④プロポフォールによる鎮静後に乳酸アシドーシスを発症し、治療抵抗性の徐脈の発現と不全収縮(心静止)に至る症例の報告がみられており、プロポフォール注入症候群(propofol infusion syndrome: PRIS)と名付けられた<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。

2018.4.27 改訂) II. 鎮痛薬・拮抗薬：エプタゾシン臭化水素酸塩

P47 (痛 -7) 3) 使用法(5) 持続硬膜外投与を「エプタゾシンには1mLあたり5mgのグリシンが含有されているのでその適応には慎重を要する。グリシンを含有するレミフェンタニルの硬膜外および脊髄くも膜下腔への投与は禁忌とされている。」と変更した。

改訂) XI. ペイン：エプタゾシン臭化水素酸塩

P503 (ペ -46) 3) 使用法(5) 持続硬膜外投与を「エプタゾシンには1mLあたり5mgのグリシンが含有されているのでその適応には慎重を要する。グリシンを含有するレミフェンタニルの硬膜外および脊髄くも膜下腔への投与は禁忌とされている。」と変更した。

2019.1.31 改訂) I. 催眠鎮静薬：ミダゾラム

P39 (眠 -35) 3) 使用法(3) 局所麻酔時の鎮静の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。」を「通常、成人にはあらかじめ点滴ラインを確保し、ミダゾラム 0.02 ~ 0.03mg/kg をできるだけ緩徐に注入する。」とし、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。」を「必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。」とし、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。」を「必要に応じてフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬)で拮抗する。」と変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：ミダゾラム

P359 (産 -81) 3) 使用法(3) 局所麻酔時の鎮静の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。」を「通常、成人にはあらかじめ点滴ラインを確保し、ミダゾラム 0.02 ~ 0.03mg/kg をできるだけ緩徐に注入する。」とし、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。」を「必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。」とし、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。」を「必要に応じてフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬)で拮抗する。」と変更した。

2019.5.28 改訂) X. 小児麻酔薬：ミダゾラム

P443 (児 -50) 3) 使用法(4) の末尾に「高用量での使用は集中治療室で呼吸、循環、脳波モニタリング管理下に行うことが前提となる。」を追記した。

以上

## 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第3版

### 執筆者一覧 (I章~XII章、五十音順)

四十物 摩呼  
 赤田 隆  
 浅賀 健彦  
 東 俊晴  
 足立 健彦  
 足立 裕史  
 安部 和夫  
 天笠 澄夫  
 有田 英子  
 石川 源  
 石原 弘規  
 井関 雅子  
 伊波 寛  
 入駒 慎吾  
 岩坂 日出男  
 岩崎 達雄  
 岩出 宗代  
 岩永 康之  
 植木 正明  
 上園 晶一  
 上野 博司  
 上原 博和  
 上山 博史  
 魚川 礼子  
 牛島 一男  
 内野 博之  
 宇野 武司  
 近江 禎子  
 大瀧 千代  
 大西 幸  
 大橋 弥生  
 近江 明文  
 岡田 尚子  
 岡本 浩嗣  
 奥 格  
 奥田 泰久  
 奥谷 龍  
 奥富 俊之  
 小田 利通  
 小田 裕  
 小野 和身  
 小野 健二

表 圭一  
 貝沼 関志  
 香川 哲郎  
 垣花 泰之  
 角山 正博  
 片桐 美和子  
 片山 浩  
 加藤 孝澄  
 加藤 正人  
 加藤 里絵  
 香取 信之  
 金谷 憲明  
 上農 喜朗  
 狩谷 伸享  
 川井 康嗣  
 川口 昌彦  
 川崎 孝一  
 川名 信  
 川人 伸次  
 川股 知之  
 川真田 樹人  
 河村 真  
 河本 昌志  
 菊地 博達  
 北口 勝康  
 北島 治  
 北島 敏光  
 北畑 洋  
 北原 雅樹  
 木内 恵子  
 行田 泰明  
 金 信秀  
 具志堅 隆  
 蔵谷 紀文  
 栗田 昭英  
 小出 康弘  
 合谷木 徹  
 小坂 誠  
 小谷 透  
 五藤 恵次  
 小林 康夫  
 小林 佳郎

佐倉 伸一  
 佐多 竹良  
 佐竹 佳菜子  
 佐藤 薫  
 佐藤 二郎  
 佐藤 哲文  
 讚井 將満  
 讚岐 美智義  
 三部 徳恵  
 重見 研司  
 信太 賢治  
 柴田 康之  
 島本 博子  
 謝 慶一  
 生野 慎二郎  
 秦 恒彦  
 須加原 一博  
 鈴木 昭広  
 鈴木 尚志  
 鈴木 孝浩  
 鈴木 康之  
 角倉 弘行  
 住谷 昌彦  
 瀬尾 勝弘  
 祖父江 和哉  
 多賀 直行  
 高倉 康  
 高田 研  
 高橋 徹  
 高畑 治  
 田上 恵  
 瀧浪 將典  
 竹内 護  
 竹田 清  
 武田 吉正  
 多田 恵一  
 多田 羅 恒雄  
 田中 聡  
 田中 基  
 谷口 美づき  
 谷口 由枝  
 谷西 秀紀

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

福光 一夫  
 富士原 秀善  
 古瀬 晋吾  
 古屋 敦司  
 堀本 洋  
 前川 信博  
 増田 純一  
 増田 豊  
 松三 昌樹  
 松本 美志也  
 水嶋 章郎  
 水野 圭一郎  
 溝上 真樹  
 溝渕 知司  
 光畑 裕正  
 宮坂 勝之  
 武藤 理香  
 室園 美智博  
 森 芳映  
 森松 博史  
 森本 康裕  
 矢数 芳英  
 安田 善一  
 山蔭 道明  
 山口 修  
 山口 重樹  
 山崎 光章  
 山崎 裕  
 山田 達也  
 山田 芳嗣  
 山本 健  
 山本 達郎  
 結城 公一  
 横尾 倫子  
 横山 正尚  
 萬 知子  
 渡邊 美貴