

# 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第3版

## X 小児麻酔薬

亜酸化窒素 (nitrous oxide) .....	395	ブピバカイン塩酸塩水和物 (bupivacaine hydrochloride hydrate) .....	428
アセトアミノフェン (acetaminophen) .....	398	プロポフォール (propofol) .....	430
アトロピン硫酸塩水和物 (atropine sulfate hydrate) .....	400	ブロマゼパム (bromazepam) .....	434
クロニジン塩酸塩 (clonidine hydrochloride) .....	403	ベクロニウム臭化物 (vecuronium bromide) .....	436
ケタミン塩酸塩 (ketamine hydrochloride) .....	405	抱水クロラル (chloral hydrate) .....	440
ジアゼパム (diazepam) .....	408	ミダゾラム (midazolam) .....	442
セボフルラン (sevoflurane) .....	411	モルヒネ塩酸塩水和物 (morphine hydrochloride hydrate), モルヒネ硫酸塩水和物 (morphine sulfate hydrate) .....	445
デクスメトミジン塩酸塩 (dexmedetomidine hydrochloride) .....	414	リドカイン塩酸塩 (lidocaine hydrochloride) .....	448
デスフルラン (desflurane) .....	417	レミフェンタニル塩酸塩 (remifentanil hydrochloride) .....	450
ドロペリドール (droperidol) .....	419	ロクロニウム臭化物 (rocuronium bromide) .....	452
バルビツール酸 (barbiturates) (チオペンタールナトリウム (thiopental sodium), チアミラルナトリウム (thiamylal sodium)) .....	421	ロピバカイン塩酸塩水和物 (ropivacaine hydrochloride hydrate) .....	456
フェンタニルクエン酸塩 (fentanyl citrate) .....	424		

今回の麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン改訂による小児麻酔薬の主な改訂点は以下の通りである。デクスメトミジン塩酸塩において、使用法などを変更、追加した。フェンタニルクエン酸塩の貼付剤について、ペインの項と協調し改訂を行なった。社会的にも問題となったプロポフォールにおいては、集中治療領域の使用について考察も加えた。またパンクロニウムを削除し、ミダゾラムの薬効「抗痙攣作用、大脳辺縁系に対する抑制作用」を追加した。

なお小児麻酔における薬剤の使用には、エビデンスが依然として乏しいのが現状であるが、麻酔科領域においてもエビデンスを確立しようとする機運は高まっている。今後の研究に期待したい。

●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

**亜酸化窒素** nitrous oxide (別名: 笑気)

●V 吸入麻酔薬の「亜酸化窒素」の頁へ ●IX 産科麻酔薬の「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、その本態はは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。単独使用では、手術刺激により麻酔深度が浅くなる傾向を示すが、他の吸入麻酔薬と併用すると麻酔深度が速く深まる(二次ガス効果:second gas effect)。それゆえ他の吸入麻酔薬(例えばセボフルラン、イソフルラン)と併用されることが多い。

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への影響はみられず、消化液分泌も正常であるが、術後に嘔気、嘔吐を誘発することがある<sup>12)</sup>。

⑥骨格筋、呼吸、心血管系、血液、腎に対してはほとんど作用を示さないが、長期投与の場合、骨髄抑制作用がある<sup>13)</sup>。

## (3) 薬物動態

①ヒトにおける本薬の吸収は、吸入開始直後は大量(約1000 mL/min)に吸収されるが時間の経過とともに急速に減少し、20~30分ではほぼ飽和に達し、以後はごくわずかし吸収されない。

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) 使用法

## (1) 麻酔の導入と維持

①全身麻酔薬としては、本薬は酸素と併用して用いるが、酸素の吸気中濃度は必ず20%以上に保つ必要があるため、亜酸化窒素は最高でも80%にししか高められず、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<sup>2)</sup>。そこで通常、他のより強力な全身麻酔薬の補助薬として頻用され、本薬とセボフルランなどの気道刺激性の少ない強力な吸入麻酔薬とを併用しながら緩徐導入を行う。

## ②小児における実際の使用法

a) 原則としてあらかじめ絶食をさせておき、マイナートランキライザなどの前投薬で適度に鎮静した児に、パルスオキシメータを装着し、フェイスマスクを用いて純酸素を数分流し、肺内の脱窒素を行う。肺胞内が十分酸素化された後、酸素30~50%を含む亜酸化窒素を静かに吸入させる。患児の抵抗が少なくなった時点でセボフルランの吸入を開始し、濃度を0.5%、1.0%と徐々に増加させ、マスク麻酔であれば通常2~3%で麻酔維持に移る。この緩徐導入の間に、マンシエツト血圧計、心電図、前胸壁聴診器などの基本的モニターを装着する。その後、静脈路を確保し、手術を開始する。

b) 術中は手術刺激の多少によりセボフルランの濃度を増減させるが、亜酸化窒素濃度は通常変えない。術中は呼気ガス分析計を装着して、呼気中の吸入麻酔薬の濃度を監視する。

c) 手術終了後、セボフルラン吸入を中止し、ついで亜酸化窒素吸入を中止し、拡散性低酸素症(diffusion hypoxia)予防のため酸素濃度100%で、5分以上投与する。覚醒は速やかで、亜酸化窒素の吸入中止後、数分で覚醒する。

d) マスク麻酔でなく気管挿管またはラリンジアルマスク(LMA)で気道を確保して麻酔を行うときは、筋弛緩薬を静注するか、もしくは吸入麻酔薬により適度な麻酔深度に保ち、気管チューブまたはLMAの挿入を行う。カフ付き気管チューブやLMA使用時は本

薬の投与によりカフ圧の異常な上昇を認めることがある<sup>15)</sup>ので、カフ圧計を用いて内圧を監視するか、本薬の使用そのものを中止する。手術終了後はマスク麻酔からの覚醒時と同様の管理を行い、十分自発呼吸が回復し、気道反射も出現すれば気管チューブなどを抜去する。

e) 鼠径ヘルニア根治などの小児小手術においては、本薬使用による術後嘔気・嘔吐の発生頻度の増加はみられない<sup>16)</sup>。

## (2) 鎮痛

- ① 歯科外来やその他の疼痛を伴う外科処置等◆亜酸化窒素と酸素の混合気体を非再呼吸法(デマンドタイプマスク等)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。現在でも、小児の本薬吸入時の快適性を上げるための器具の開発<sup>17)</sup>がなされつつあるが、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、担当医単独で麻酔も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必要である。
- ② 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◆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>18)</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>19)</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>20,21)</sup>。
- ③ 助燃性があるため、レーザー手術には使用しないほうがよい。
- 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>22)</sup>ので、患者の観察を十分にに行い、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>23,24)</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◆禁忌は特にない。

### (3) 副作用

- ① 造血機能障害(顆粒球や血小板の減少等)
- 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) 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。これらの面からも成人に対する本薬の使用は将来的には減少すると思われる<sup>25)</sup>が、種々の合併症を持つ小児の麻酔においては、導入<sup>26)</sup>と維持<sup>27)</sup>の容易さから、使いやすい薬物であり続けると思われる。
- 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>28)</sup>がある。
- ⑤ 本薬の長期間(3カ月~数年)の摂取下で、亜急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。 1
- ⑩本薬は液化ガスのため、容器は立てて使用する。 2
- ⑪容器には転倒、落下等による衝撃を与えない。 3
- ⑫バルブその他、ガスの直接触れる所には、油脂、有機物等が付着しないよう注意する。 4
- 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。 5
- 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。 6  
7  
8

## 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) 10
  - 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) 11
  - 3) Eger EI II, Saidman LJ, Brandstater B : Minimum alveolar anesthetic concentration : A standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 1965 ; 26 : 756-763 (III) 12
  - 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) 13
  - 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) 14
  - 6) Smith AL, Wollman H : Cerebral blood flow and metabolism : Effects of anesthetic drugs and techniques. *Anesthesiology* 1972 ; 36 : 378-400 (II-c) 15
  - 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) 16
  - 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) 17
  - 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) 18
  - 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) 19
  - 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) 20
  - 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) 21
  - 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) 22
  - 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) 23
  - 15) Maino P, Dullenkopf A, Keller C, et al : Cuff filling volumes and pressures in pediatric laryngeal mask airways. *Pediatr Anesth* 2006 ; 16 : 25-30 (II-c) 24
  - 16) Bortone L, Picetti E, Mergoni M : Anaesthesia with sevoflurane in children : nitrous oxide dose not increase postoperative vomiting. *Paediatr Anaesth* 2002 ; 12 : 775-779 (I) 25
  - 17) Denman WT, Tuason PM, Ahmed MI, et al : The PediSedate<sup>®</sup> device, a novel approach to pediatric sedation that provides distraction and inhaled nitrous oxide : clinical evaluation in a large case series. *Paediatr Anaesth*. 2007 ; 17 : 162-166 (II-b) 26
  - 18) 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) 27
  - 19) 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) 28
  - 20) Becker DE, Rosenberg M : Nitrous oxide and the inhalation anesthetics. *Anesth Prog* 2008 ; 55 : 124-131 (III) 29
  - 21) 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) 30
  - 22) Baum VC : When nitrous oxide is no laughing matter : nitrous oxide and pediatric anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2007 ; 17 : 824-830 (III) 31
  - 23) Eger EI II, Saidman LJ : Hazards of nitrous oxide anesthesia in bowel obstruction and pneumothorax. *Anesthesiology* 1965 ; 26 : 61-66 (II-c) 32
  - 24) 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) 33
  - 25) Sanders RD, Weimann J, Maze M : Biologic effects of nitrous oxide : a mechanistic and toxicologic review. *Anesthesiology* 2008 ; 109 : 707-722 (III) 34
  - 26) 吉村依里子，香川哲郎，鈴木 毅：毛髪・肝・腸症候群(tricho-hepato-entric syndrome)患者の麻酔経験。麻酔 2007 ; 56 : 1417-1418 (症例報告) 35
  - 27) 和田理菜，日野博文，安藤由美，他：G6PD 欠損症の症例経験。麻酔 2008 ; 57 : 200-202 (症例報告) 36
  - 28) 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) 37

# アセトアミノフェン acetaminophen

●XI ペインの「アセトアミノフェン」の頁へ

●XI ペインの「トラマドール塩酸塩 / アセトアミノフェン合剤」の頁へ

●アセトアミノフェンを含有する製剤として、トラマドールとの合剤（トラムセット<sup>®</sup>錠）が販売されている。このトラマドール塩酸塩 / アセトアミノフェン合剤については、別途、項目があるのでそちらを参照されたい。

## 1) 薬理作用

(1) 作用機序<sup>1,2)</sup> ◆アラキドン酸からプロスタグランジンやトロンボキサンに変換するシクロオキシゲナーゼを阻害する。サリチル酸や非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) が中枢でも末梢でもシクロオキシゲナーゼを阻害するのに対して、アセトアミノフェンは中枢でのみ阻害する。したがって、末梢での抗炎症作用は弱い解熱作用と鎮痛効果を発揮する。プロスタグランジン合成阻害薬はパラアミノフェノール誘導体、サリチル酸、NSAIDs の 3 種類に分類されるが、アセトアミノフェンはパラアミノフェノール誘導体に属する。

(2) 薬効 ◆アセトアミノフェンの COX-3 阻害が視床下部の体温中枢に働き、体内の水分の移動と末梢血管の拡張作用によって発汗に伴う解熱と疼痛閾値の上昇を引き起こすと考えられている。安全域が広く新生児、低出生体重児にも用いることができる。

① 解熱作用と鎮痛効果を持つ。ただし鎮痛効果は弱く、例えば新生児期の環状切開術前 2 時間に 15 mg/kg を経口投与されても術後早期の痛みスコアを改善しない<sup>3)</sup>。しかし投与量を増やせば中程度の術後痛に有効である。

② 循環、呼吸系にはほとんど影響しない。胃刺激や消化管潰瘍生成作用はなく、血小板や出血時間にも影響しない。

③ NSAIDs との併用は相乗的で<sup>4)</sup> 鎮痛効果を上げるとともに、併用する NSAIDs 量を減量できることによって副作用も減ずることができる。

## (3) 薬物動態

① 吸収 ◆吸収は良好で、アセトアミノフェンの生物学的利用率は非常に高い (60~98%)。また、最高血中濃度に到達するまでの時間は約 30 分程度 (食事の摂取により変化する)、血中濃度の半減期は約 2 時間程度であり、解熱鎮痛薬としては非常に使いやすい薬物動態である。

② 代謝 ◆大部分が肝臓でグルクロン酸、硫酸あるいはシステインと抱合した後、約 24 時間でほとんどが尿中に排泄される。

## (4) 小児領域における薬物動態<sup>5)</sup>

① 吸収 ◆経口投与された場合の生物学的利用率は 90% で最高血中濃度には 1 時間で達する。小児経口投与後の排泄半減期は 1.6~2.9 時間である。坐薬の基材によって多少異なるが、経腸投与の際の生物学的利用率は 47~79% と低いため、経腸投与の方が経口投与時よりも高用量が必要となる。経腸投与後の最高血中濃度到達時間もばらつきがあり、1.0~5.7 時間である。小児経腸投与後の排泄半減期は 1.7~4.7 時間である。解熱に必要な血中濃度は 10~20 mg/L とされており、添付文書どおりの 15 mg/kg を 4 時間ごとの経腸投与ではその濃度に達しない。50 mg/kg の初期投与後、30 mg/kg を 6 時間ごとに投与することによって初めて解熱に必要な血中濃度が可能となる。

② 代謝 ◆アセトアミノフェンの代謝は、おもにチトクローム P450 によって中間産物である *N*-アセチル-*p*-ベンゾキノニンイミンになる。通常状態においてはグルタチオンと結合し、さらにメルカプツール酸になり尿中に排泄される。一部は肝臓におけるグルクロン酸抱合や硫酸抱合を受ける。この経路による代謝が主となるのは 12 歳以降で、それまで特に 9 歳まではおもに硫酸抱合体として排泄される<sup>5)</sup>。

## 2) 適応

(1) 小児領域における解熱と、小から中程度の手術後の鎮痛

(2) 急性上気道炎の解熱・鎮痛

(3) 頭痛、耳痛、症候性神経痛、腰痛、筋肉痛、打撲痛、月経痛、分娩痛、分娩後痛、癌による疼痛、歯痛、歯科治療後の疼痛、変形性関節症

## 3) 用法

(1) 小児領域における解熱目的 ◆経口では 1 回 10~15 mg/kg を 4~6 時間ごと、1 日の最大投与量を 60~75 mg/kg とする。

(2) 小児領域における鎮痛目的 ◆鼓膜切開術に対しては 30 mg/kg 術前経口投与で鎮痛効果があったが<sup>6)</sup>、扁桃腺摘出術に対しては推奨されている 60 mg/kg/24 hr を 1 日 4~6 回投与しても十分な鎮痛を得られないことから、中程度以上の術後痛に対しては、より高用量投与か他の鎮痛薬との併用が奨められている<sup>7)</sup>。

(3) 小児領域における経腸投与 ◆初期投与量を 50 mg/kg とし、30 mg/kg を 6 時間ごとに投与する必要がある<sup>5)</sup>。満期産児では 15 mg/kg を初回投与量とし、6 時間ごとに 10 mg/kg の投与が推奨されている<sup>8)</sup>。

① 1~7 歳の鼠径ヘルニア、陰嚢水腫などの日帰り手術時に経腸投与され、術後回復室で鎮痛目的に投与されるモルヒネを 50% の患児が必要としなくなる経腸投与量は 35 mg/kg であり<sup>7)</sup>、経腸初回投与量として 40 mg/kg<sup>2)</sup>~60 mg/kg<sup>9)</sup> が推奨されている。

② NSAIDs との併用は鎮痛薬として相乗効果を持つことから<sup>4)</sup>中程度以上の痛みに対しては併用が推奨される。

#### 4) 注意点

##### (1) 基本的注意点

① アセトアミノフェンは新生児、低出生体重児でも比較的 safely 使用することができるが、大量投与の場合チクローム P450 が *N*-アセチル-*p*-ベンゾキノニンイミンを生成し、大量の *N*-アセチル-*p*-ベンゾキノニンイミンがグルタチオンと結合するため、グルタチオンが枯渇する。すると肝細胞と共有結合的に結合し、肝障害や肝細胞死をきたす。そのためアセトアミノフェンの上限投与量は 1 回投与量 150 mg/kg を超えないこととされている<sup>10)</sup>。しかし低栄養、繰り返す下痢嘔吐により経口摂取ができない患児や肝臓で代謝される薬物が併用されている場合には、1 日量として 90 mg/kg/day を上限とすることが推奨されている<sup>5)</sup>。ただし若年者の方が肝障害は少ないようである。

② 低体重出生児に対する投与推奨量は決定されていない。しかし低出生体重児ほど排泄半減期は長時間となるため、追加投与の頻度をあけるか投与量を減量すべきである。ちなみに排泄半減期は在胎 32 週未満では 290 分、32~36 週では 265 分、満期産児で 172 分、日齢 10 日以上の満期産児では 210 分、1 歳を超えると 126 分であると報告されている<sup>8)</sup>。

(2) 禁忌 ◆ 消化性潰瘍、血液異常、重篤な肝、腎、心障害、アスピリン喘息またはその既往、アセトアミノフェンに過敏症の既往歴がある場合

(3) 副作用 ◆ 過量投与時には肝障害、腎障害。

#### 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) Roberts LJ-II, Morrow JP : Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. Hardman JG, Limbird LE, eds, Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics. 10<sup>th</sup> ed, McGraw-Hill, New York, 2001, 687-731 (III)
- 2) Tobias JD : Weak analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory agents in the management of children with acute pain. *Pediatr Clin North Am* 2000 ; 47 : 527-543 (III)
- 3) Howard CR, Howard FM, Weitzman ML : Acetaminophen analgesia in neonatal circumcision : The effect on pain. *Pediatrics* 1994 ; 93 : 641-646 (II-c)
- 4) Miranda HF, Puig MM, Prieto JC, et al : Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain. *Pain* 2006 ; 121 : 22-28 (動物実験)
- 5) Litalien C, Jacqz-Aigrain E : Risks and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children. *Paediatr Drugs* 2001 ; 3 : 817-858 (III)
- 6) Bhanaker SM, Azavedo L, MacCormick J, et al : Topical lidocaine and oral acetaminophen provide similar analgesia for myringotomy and tube placement in children. *Can J Anesth* 2006 ; 53 : 1111-1116 (II-b)
- 7) Romsing J, Hertel S, Harder A, et al : Examination of acetaminophen for outpatient management of postoperative pain in children. *Paediatr Anaesth* 1998 ; 8 : 235-239 (II-b)
- 8) Allegaert K, der Marel V, Debeer A, et al : Pharmacokinetics of single dose intravenous propacetamol in neonates : effect of gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004 ; 89 : F25-F28 (II-a)
- 9) Korpela R, Korvenoja P, Meretoja A : Morphine-sparing effect of acetaminophen in pediatric day-case surgery. *Anesthesiology* 1999 ; 91 : 442-447 (II-b)
- 10) Alander SW, Dowd MD, Bratton SL, et al : Pediatric acetaminophen overdose. Risk factors associated with hepatocellular injury. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000 ; 154 : 346-350 (II-a)

# アトロピン硫酸塩水和物 atropine sulfate hydrate (別名：硫酸アトロピン)

●Ⅷ 循環作動薬の「アトロピン硫酸塩水和物」の頁へ

## 1) 薬理作用<sup>1,2)</sup>

(1) 作用機序◆抗コリン作用(抗ムスカリン作用)による副交感神経遮断剤である。コリン作動性受容体はムスカリン受容体とニコチン受容体に大別されるが、アトロピンはムスカリン受容体でアセチルコリンと競合的に拮抗する。すなわち、神経伝達物質として副交感神経節後線維から放出されたアセチルコリンと、奏効器官にある受容体において競合し、興奮伝達を遮断する。アトロピンの作用は、特に心筋・平滑筋・外分泌腺を支配するムスカリン受容体を選択性が高い。自律神経節前線維、運動神経線維での興奮伝達は遮断されない。

### (2) 薬効

- ①心臓に対する作用◆洞結節や房室結節での迷走神経抑制作用は房室伝導を加速し、心拍数の増加をもたらす。相対的少量投与の場合には末梢の弱いムスカリン作用により心拍数の一過性減少(通常、延髄迷走神経核の興奮に起因する徐脈)を示すことがある<sup>3)</sup>。
- ②消化器系に対する作用◆消化管の緊張と運動を抑制し、消化液の分泌を抑制する。胃液分泌量は減少するが、胃酸度はあまり変化しない。胆汁、胆汁分泌、腸液の分泌はほとんど影響を受けない。
- ③泌尿器、子宮に対する作用◆膀胱の収縮を抑制するが、膀胱括約筋の収縮は増強されるため排尿困難を起こすことがある。子宮における副交感神経支配は弱く、抗コリン作用薬はほとんど作用しない。
- ④呼吸器に対する作用◆気道の分泌物抑制と気管支拡張を起こす。吸入麻酔時の気管の分泌抑制の目的で使用される。
- ⑤外分泌腺に対する作用◆唾液、気管支粘膜、胃液、胆汁、涙液、汗腺等の分泌を抑制する。
- ⑥眼に対する作用◆瞳孔括約筋弛緩による散瞳、毛様筋弛緩による遠視性調節麻痺が発現する。
- ⑦中枢神経系に対する作用◆脳内にはムスカリン受容体が存在し、アトロピン少量では血液脳関門を通過せず、ほとんど中枢作用はあらわれない。緩和な迷走神経興奮があり、呼吸が刺激され、有機リン製剤中毒による中枢性呼吸抑制を阻止する。高用量(5~10mg)のアトロピンでは精神運動性興奮があらわれ、譫妄状態となり、さらに多量の中毒量となると中枢抑制に転じ、昏睡、麻痺、呼吸不全により死に至ることがある。高齢者では小児に比べて中毒になりやすい。

### (3) 薬物動態

- ①吸収◆アトロピンは経口投与で胃腸管(おもに小腸上部)からよく血中に吸収される。筋注、皮下注、また気管内投与(吸入)でも速やかに血中に移行する。
- ②分布
  - a)血漿蛋白結合率◆約50%
  - b)血液脳関門◆通過し、中枢症状を示しうる。
  - c)血液胎盤関門◆通過し、胎児へ移行しうる。
  - d)乳汁への移行◆移行しうる。
- ③代謝・排泄◆肝臓で代謝され、投与後4時間以内に投与量の約50%が、24時間以内に約80~90%が尿中に排泄される。呼気中には排泄されず、糞中への排泄は0.5%以下である。
- ④臨床効果<sup>4)</sup>
  - a)作用発現◆静注45~60秒、気管内注入10~20秒、筋注5~40分、経口30分~2時間、吸入3~5分
  - b)最大効果◆静注2分、吸入1~2時間
  - c)作用時間◆迷走神経遮断1~2時間、唾液分泌抑制4時間

## 2) 適応

- (1) 迷走神経性徐脈および迷走神経性房室伝導障害、その他の徐脈および房室伝導障害
- (2) 麻酔前投薬：迷走神経遮断作用、分泌抑制作用
- (3) 脱分極性筋弛緩薬の拮抗：抗コリンエステラーゼ薬のムスカリン作用の拮抗◆注射薬のみ
- (4) 有機リン系殺虫剤・副交感神経興奮剤の中毒

## 3) 用法<sup>5)</sup>

### (1) 徐脈

- ①0.02mg/kgを静注あるいは骨髄内投与する(最小投与量0.1mg、単回最大投与量：小児で0.5mg、思春期で1mg)。1回追加投与してもよい(最大投与量：小児で1mg、思春期で2mg)。
- ②気管内投与◆0.04~0.06mgを気管内投与する<sup>6,7)</sup>。

- (2) 中毒・薬物過量(有機リン, カルバメートなど) 1
- ① 12歳以下◆最初に0.02~0.05mg/kgを静注あるいは骨髄内投与, その後ムスカリン作用が消失するまで20~30分ごとに繰り返し投与する。 2
- ② 12歳以上◆最初に0.05mg/kgを静注あるいは骨髄内投与, その後ムスカリン作用が消失するまで20~30分ごとに1~2mgを繰り返す。 3
- (3) 気管挿管の前投薬◆0.01~0.02mg/kgを静注(最小投与量0.1mg, 最大投与量1mg)あるいは0.02mg/kgを筋注する。 4

#### 4) 注意点 8

##### (1) 基本的注意点 9

- ① 奇異性徐脈をふせぐために, 最小投与量(0.1mg)よりも少ない量は投与しない。 10
- ② 次の患者には慎重に投与する 11
- a) 前立腺肥大のある患者◆排尿困難を悪化させることがある。 12
- b) 鬱血性心不全のある患者◆心拍数増加により, 心臓に過負荷をかけ症状を悪化させることがある。 13
- c) 重篤な心疾患のある患者◆心筋梗塞に併発する徐脈や房室伝導障害には, 過度の迷走神経遮断効果として心室頻脈・細動を起こすことがある。 14
- d) 潰瘍性大腸炎の患者◆中毒性巨大結腸があらわれることがある。 15
- e) 甲状腺機能亢進症の患者◆頻脈, 体温上昇等の交感神経興奮様症状が増強することがある。 16
- f) 高温環境にある患者◆発汗抑制が起こり, 体温調節が困難になることがある。 17
- ③ 次の薬物との併用に注意する 19
- a) 抗コリン作用を有する薬物(三環系抗鬱薬, フェノチアジン系薬物, イソニアジド, 抗ヒスタミン薬など)◆抗コリン作用を相加的に増強する。 20
- b) MAO阻害薬◆抗コリン作用を増強させる。 21
- c) ジギタリス製剤◆ジギタリス製剤の血中濃度を上昇させる。 22
- d) プラリドキシムヨウ化メチル(PAM)◆プラリドキシムヨウ化メチルの局所血管収縮作用が, アトロピンの組織移行を遅らせる。 23

##### (2) 禁忌 25

- ① 緑内障の患者◆通常量のアトロピン投与では眼への影響は少ない, 抗コリン作用により房水通路が狭くなり, 眼圧が上昇し, 閉塞隅角緑内障を悪化させる可能性があるが<sup>8)</sup>, 開放隅角緑内障ではアトロピンを使用しても問題ないとされている。 26
- ② 前立腺肥大による排尿障害のある患者◆抗コリン作用による膀胱平滑筋の弛緩, 膀胱括約筋の緊張により, 排尿困難を悪化させることがある。 27
- ③ 麻痺性イレウスの患者◆抗コリン作用により消化管運動が抑制され, 症状を悪化させることがある。 28
- ④ 本薬に対し過敏症の既往歴のある患者 29

##### (3) 副作用 32

- ① 重大な副作用としてショックやアナフィラキシー様症状があらわれることがある。十分な観察を行い, 頻脈, 全身潮紅, 発汗, 顔面浮腫等があらわれた場合には投与を中止し, 適切な処置を行う。 33
- ② アトロピン中毒◆過量投与で頻脈, 心悸亢進, 口渴, 散瞳, 近視視困難, 嚥下困難, 頭痛, 熱感, 排尿障害, 腸蠕動の減弱, 不安, 興奮, 譫妄等を起こすことがある。必要ならば気道確保, 呼吸管理を行う。興奮症状が強ければ, ベンゾジアゼピン系薬物などで鎮静を図る。重度な抗コリン症状には, コリンエステラーゼ阻害薬(ネオスチグミン等)で拮抗する。 34
- ③ その他の副作用◆投与を中止するなど適切な処置を行う。 35
- a) 眼症状◆散瞳, 視調節障害, 緑内障 36
- b) 消化器◆口渴, 嘔気・嘔吐, 嚥下障害, 便秘等 37
- c) 泌尿器◆排尿障害 38
- d) 精神神経系◆頭痛, 頭重感, 記憶障害等 39
- e) 呼吸・循環器◆心悸亢進, 呼吸障害等 40
- f) 過敏症◆発疹等 41
- g) その他◆顔面潮紅, うつ熱, 体温上昇等 42

#### 5) 参考文献 47

(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) 48

- 1) Heller J, Taylor P: Muscarine receptor agonists and antagonists. In Brunton L, Lazo J, Parker K (eds). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11<sup>th</sup>ed, New York, McGraw-Hill Companies, 2006, pp 155-173 (III) 49



2) Moss J, Glick D : Autonomic system. In Miller RD (ed). Miller's Anesthesia 6th ed, New York, Elsevier Inc, 2005, pp 564-565(Ⅲ)	1
3) Dauchot P, Gravenstein JS : Effects of atropine on the electrocardiogram in different age groups. Clin Pharmacol Ther 1971 ; 12 : 274-280 (Ⅱ-a)	2
4) 津崎晃一 : 硫酸アトロピン. 落合亮一 監訳. 麻酔薬ハンドブック, 医学書院, 東京, 1996 (Ⅲ)	3
5) American Heart Association : PALS プロバイダーマニュアル AHA ガイドライン 2005 準拠 日本語版. シナジー, 東京, 2008, pp 228-229 (Ⅲ)	4
6) Howard RF, Bringham RM : Endotracheal compared with intravenous administration of atropine. Arch Dis Child ; 1990 ; 65 : 449-450 (Ⅰ)	5
7) Lee PL, Chung YT, Lee BY, et al : The optimal dose of atropine via the endotracheal route. Ma Zui Xue Za Zhi 1989 ; 27 : 35-38 (Ⅰ)	6
8) Mendak JS, Mineva P, Wilson TW, et al : Angle closure glaucoma complicating systemic atropine use in the cardiac catheterization laboratory. Cath Cardiovasc Diagn 1996 ; 39 : 262 (症例報告)	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

## クロニジン塩酸塩 clonidine hydrochloride (別名: 塩酸クロニジン)

●XI ペインの「クロニジン塩酸塩」の頁へ

### 1) 薬理作用

- (1) 作用機序<sup>1)</sup> ◆  $\alpha_2$  アゴニストのプロトタイプ的な薬物であり,  $\alpha_1 : \alpha_2 = 1 : 200$  と選択性は高い.  $\alpha_2$  受容体には 3 種類のサブタイプがあり,  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$ ,  $\alpha_{2C}$  の 3 種類が知られているが, これらすべてのアゴニストであり選択性はない.  $\alpha_2$  受容体は膜 7 回貫通型受容体であり, 中枢神経系に最も多く発現している  $\alpha_{2A}$  受容体は細胞内で抑制性 GTP 結合蛋白を介して細胞内 cAMP を減少させることにより, 神経伝達物質遊離を抑制する自己受容体として働く.  $\alpha_2$  受容体は中枢に広く分布している.  $\alpha_{2A}$  はシナプス前にあり, 交感神経活動の抑制, 降圧, 鎮静作用に関わる.  $\alpha_{2B}$  はシナプス後にあり, 昇圧効果をもたらす.  $\alpha_{2C}$  受容体の脳内分布は  $\alpha_{2A}$  と重なる部分が多いが, 脊髄レベルでの鎮痛はこの受容体を介するとされている.
- (2) 薬効 ◆  $\alpha_{2A}$  受容体刺激は, 鎮静, 抗不安, 抗鬱作用を示す. 中枢神経興奮を抑制するので, 退薬後症候群や, 麻酔覚醒時の不穏を和らげる作用がある. 体温中枢に働き, 麻酔覚醒後のシバリングを抑制する. 脊髄後角にある  $\alpha_2$  受容体刺激は鎮痛効果をもたらす.
- (3) 薬物動態<sup>2)</sup>
  - ① 脂溶性が高く, 吸収は速やかであり, 吸収半減期は直腸で 0.2 hr, 硬膜外で 0.98 hr である. 直腸に 2  $\mu$ g/kg 投与すると 30 分で最大血中濃度に達し, 鎮静効果の得られる血中濃度が 8 時間持続する.
  - ② 成人では, クリアランス 12.8 ~ 16.7 L/hr/70 kg,  $t_{1/2\alpha}$  が 12 min,  $t_{1/2\beta}$  が 9 hr であるが, 1 歳を超える小児は, ほぼ成人の値に近い薬物動態を示す.
  - ③ 持続投与をした場合の context sensitive half-life は成人では投与時間の増加に伴い, 徐々に延長する. 未代謝のままの腎よりの排泄が主であり, 半減期が腎機能に依存するため, 腎機能の未熟な新生児・乳児では作用時間が延長する. 新生児ではクリアランスは 4 L/hr/70 kg と小さく, context sensitive half-life は 1 時間投与で 8 hr (成人は 2.5 hr) と長い. 成人でも腎不全患者では半減期が著しく延長することが報告されており, 腎機能に応じた投与量の調整が必要である.
  - ④ 生物学的利用率は経口, 経直腸ともほぼ 1 に近い.
  - ⑤ 小児で麻酔前投薬として鎮静に必要な血中濃度は 0.3 ~ 0.8 ng/L であるが, 小児 (1 ~ 6 歳) では 0.3  $\mu$ g/kg/hr で投与すると 1 ng/L の血中濃度が維持される.

### 2) 適応

- (1) 麻酔前投薬<sup>3)</sup> ◆ 麻酔前に鎮静薬として投与される. 呼吸に与える影響が少ない点で使用しやすい. 唾液分泌を減少させる. 作用発現, 効果消失に比較的時間がかかる. セボフルラン麻酔の覚醒時に高頻度に見られる譫妄を抑制する効果がある. シバリングを抑制する.
- (2) 鎮痛<sup>4)</sup>
  - ① 小児ではカテーテルを留置しない仙骨ブロックが多用されるため, 効果時間延長を目的に様々な薬物を同時投与しその効果, 持続時間, 副作用について比較検討されている.
  - ② 硬膜外腔に局所麻酔薬と同時に投与すると, 局所麻酔薬の鎮痛作用を増強し, 作用時間を延長する効果が得られる.
  - ③ 神経毒性はない.
  - ④ 全身投与でもモルヒネやケタミンなどの他の鎮痛薬の鎮痛効果を増大したり使用量を減らしたりする効果がある.
  - ⑤ 全身投与, 硬膜外投与とも鎮痛効果が得られる投与量で鎮静がみられるため, 鎮静が好ましくない症例では使用しにくい.
- (3) 鎮静 ◆ ICU での挿管管理患者の鎮静に使用される. 対象は新生児からの使用の報告がある. ミダゾラム, ケタミン, モルヒネなど他の薬物に耐性ができて投与量を増やしても鎮静が不十分になった場合や, 鎮静開始時から鎮静薬の使用量を減少させる目的で使用されることが多い. クロニジン自体は呼吸抑制作用は弱い, オピオイドとの併用で使用されることが多く, また挿管されていない患者での強い鎮静の必要が少ないため, 文献的には挿管患者のみの報告である.
- (4) 退薬症候群<sup>5)</sup> ◆ 成人では麻薬, タバコ, アルコールなどの離脱症状に対して以前から使用されてきている. 小児では ICU でミダゾラム, ケタミン, モルヒネなどで長期鎮静を受けた後, 中枢神経系の過興奮により鎮静中止後に不穏, 振戦, 幻覚などがみられることがあり, この治療に使用される.

### 3) 用法

#### (1) 麻酔前投薬

- ① 経口では 2 ~ 5  $\mu$ g/kg を内服させると 60 ~ 90 分で最大鎮静効果が得られる.
- ② 経直腸では経口と同様の効果があり, 30 分で最大血中濃度に達し経口投与よりやや効果発現が早い.
- ③ 他の投与経路としては, 経鼻の報告もあり投与量, 効果発現時間ともに経口と同様であると報告されている. この投与量を幼児以上の年齢の患者に投与した場合対処が必要となる副作用があらわれることは通常ない.

- ④麻酔前や麻酔中に2~4 μg/kgのクロニジンを投与するとセボフルラン麻酔後の譫妄の発生(33~60%)を半数程度減少させる。投与経路は経口投与、静注、硬膜外投与が報告されているが、どの経路でも同程度の予防効果が得られる。
- (2)術後鎮痛◆単独でも鎮痛作用はあるが、他の薬物と併用する方法が主である。
- ①脊髄後根への作用機序から硬膜外投与がよく行われるが、小児では仙骨ブロックを行うときにプピバカインやロピバカインと1~2 μg/kgのクロニジンを同時に投与する方法がよく行われている。
- ②年長児には持続硬膜外投与も行われており局所麻酔薬に加えて、0.12~0.3 μg/kg/hrでの投与が有効である<sup>6)</sup>。
- ③末梢神経への作用機序から、神経ブロックにも局所麻酔薬に1~2 μg/kgのクロニジンを併用すると鎮痛作用時間が延長する<sup>7)</sup>。
- ④硬膜外、末梢神経ブロックとも鎮痛効果時間の延長と同時に、運動神経ブロックも延長すること、作用機序は全身への取り込みとはまた異なる経路であることが示されているが、鎮痛効果が得られる投与量では鎮静作用もあらわれるなどの副作用がある。
- ⑤小手術では麻酔前、麻酔中に全身投与した2~4 μg/kgのクロニジンが術後の鎮痛薬の必要量を減らす効果を示す。
- (3)鎮静◆ICUでの挿管患者の鎮静に単独、またはベンゾジアゼピン系薬物やオピオイドと併用して使用できる。
- ①経口投与可能な患者には3~5 μg/kgを8時間ごとに投与し、処置など深い鎮静が必要であるときには他の短時間作用性の薬物を追加投与するとよい<sup>8)</sup>。
- ②静注ではミダゾラムと併用して0.6~0.8 μg/kg/hrから開始し、必要に応じて2 μg/kg/hrまで増量しても副作用はなかった<sup>9)</sup>。
- ③新生児にも使用されているが、挿管管理されている患者では問題となる副作用の報告はない。

#### 4) 注意点

- (1)基本的注意点◆比較的高頻度でみられるのは徐脈、低血圧である。麻酔前投薬として使用した場合に高濃度の吸入麻酔薬を使用すると発生する可能性があるため、麻酔導入薬の投与量に注意したり、徐脈予防にアトロピンの前処置を奨める報告もある。徐脈に対するアトロピンの効果はクロニジン投与により減弱し、昇圧薬への効果は亢進すると報告されている。
- (2)禁忌◆過敏症以外に禁忌とされる事項はない。
- (3)慎重投与◆徐脈、低血圧を起こす危険性があるので、徐脈、A-V block、P-R 延長、血液量減少、降圧作用のある薬物を服用している患者へは投与量を減じるなど慎重に投与する。
- (4)副作用
- ①2~5 μg/kgを健康な小児に経口投与したところでは特に問題となる副作用はみられない。
- ②成人で降圧薬の内服治療に用いた場合には口渇、便秘、皮疹などが報告されているので小児でもみられるかもしれない。
- ③幼児以降に投与した場合には安全性の高い薬物であるが、新生児、乳児では代謝機能が発達していないため血中濃度が高くなり、持続時間も長くなるので特に持続投与では投与量を調整する必要がある。
- ④呼吸への影響は通常使用量では呼吸数、血中二酸化炭素濃度に大きな影響を与えないが、新生児の硬膜外麻酔に併用した場合に術後無呼吸が起こった症例が報告されており、新生児への投与には注意を要する。
- ⑤静注する場合、急速投与すると著明な高血圧を引き起こすので緩徐投与を行う。
- ⑥長期間投与した場合には急激に中止すると高血圧、不穏などのリバウンド症状を起こすことが成人で報告されているので、ICUでの鎮静などで長期に使用した場合は徐々に減量する方が望ましい。

#### 5) 参考文献

- (本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：I：ランダム化比較試験、II-a：非ランダム化比較試験、II-b：コホート研究または症例対照研究、II-c：時系列研究または非対照実験研究、III：権威者の意見、記述疫学)
- MacConald E, Kobilka BK, Scheinin M : Gene targeting-homing in on alpha2-adrenoceptor-subtype function. Trends Pharmacol Sci 1997 ; 18 : 211-219 (動物実験)
  - Potts AL, Larsson P, Eksborg S, et al : Clonidine disposition in children ; a population analysis. Paediatr Anesth 2007 ; 17 : 924-933 (II-c)
  - Bergendahl H, Lonnqvist PA, Eksborg S : Clonidine in paediatric anaesthesia : review of the literature and comparison with benzodiazepines for premedication. Acta Anaesthesiol Scand 2006 ; 50 : 135-143 (III)
  - Sanders JC : Paediatric regional anaesthesia, a survey practice in the United Kingdom. Br J Anaesth 2002 ; 89 : 707-710 (III)
  - Jenkins IA, Playfor SD, Bevan C, et al : Current united kingdom sedation practice in pediatric intensive care. Paediatr Anesth 2007 ; 17 : 675-683 (III)
  - Cucchiario G, Adzick SN, Rose JB, et al : A comparison of epidural bupivacaine-fentanyl and bupivacaine-clonidine in children undergoing the nuss procedure. Anesth Analg 2006 ; 103 : 322-327 (II-a)
  - Cucchiario G, Ganesh A : the effects of clonidine on postoperative analgesia after peripheral nerve blockade in children. Anesth Analg 2007 ; 104 : 532-537 (II-a)
  - Arenas-Lopez S, Riphagen S, Tibby SM, et al : Use of oral clonidine for sedation in ventilated paediatric intensive care patients. Intensive Care Med 2004 ; 30 : 1625-1629 (II-a)
  - Ambrose C, Sale S, Howells R, et al : Intravenous clonidine infusion in critically ill children : dose-dependent sedative effects and cardiovascular stability. Br J Anaesth 2000 ; 84 : 794-796 (II-a)

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

- Ⅲ 静脈関連薬の「ケタミン塩酸塩」の頁へ ●Ⅸ 産科麻酔薬の「ケタミン塩酸塩」の頁へ  
●Ⅺ ペインの「ケタミン塩酸塩」の頁へ

### 1) 薬理作用

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

### (2) 薬効

- ①麻酔・鎮痛作用 ◆鎮痛作用は麻酔作用より少ない投与量で発現する<sup>3)</sup>。皮膚、筋肉、骨などの体性神経系の痛みに対し強い鎮痛作用を持ち、手術に必要な無痛状態が得られる。
- ②循環に対する作用 ◆一過性(投与後 1~5 分以内をピーク)に血圧が上昇することがある。また二次的に血圧低下をきたすことがある。また一過性(投与後 1~3 分以内をピーク)に頸脈が認められることがあり、初回投与時に著明である。
- ③呼吸に対する作用 ◆本薬により投与後 2~3 分で軽度の呼吸抑制があらわれるが一過性である。急速に高用量を静注すると呼吸抑制~停止となることがある。また、筋緊張亢進のため、呼吸が不規則になることがある。
- ④その他の作用
- a)筋弛緩作用はない。
- b)急速静注では、筋緊張が亢進することがある。
- c)脳血流は著明に増加するが、脳血管の二酸化炭素反応性や脳血流の自己調節機構は保たれている。
- d)頭蓋内圧上昇作用を有する。筋注では 2~4 分後、静注では 1~3 分後に上昇し始め、20 分前後で前値に復する。最近の研究から、適切な呼吸管理のもとにケタミンを使用する場合、頭蓋内圧上昇は認められないと報告されている<sup>4)</sup>。

### (3) 薬物動態

- ①肝臓のチトクローム P-450 によりノルケタミン、ヒドロキシノルケタミン、デヒドロノルケタミンなどに代謝される。ノルケタミンを除く代謝産物に薬理活性はほとんど認められない。ノルケタミンはケタミンの 1/3~1/5 の麻酔作用を有し、グルクロン酸抱合を受け、腎から排泄される。排泄半減期は 2.17 時間とされる<sup>1,2)</sup>。
- ②小児における薬力学データは以下の通りである<sup>5)</sup>。

年齢	排泄相半減期 $t_{1/2\beta}$ (min)	分布容積 Vd(L/kg)	クリアランス CL(mL/min/kg)
< 3 カ月	184.7	3.46	12.9
4~12 カ月	65.1	3.03	35.0
4 歳	31.6	1.18	25.1
成人	107.3	0.75	20.0

### 2) 適応

添付文書上、手術・検査および処置時の全身麻酔および吸入麻酔の導入に使用できる。検査・処置時や区域麻酔における鎮痛・鎮静にも使用される。

- (1) 全身麻酔および吸入麻酔の導入・補助  
(2) 検査・処置時の鎮痛・鎮静  
(3) 区域麻酔における鎮静

### 3) 用法

#### (1) 全身麻酔および吸入麻酔の導入

- ①静注<sup>6,7)</sup> ◆初回量として 1~2mg/kg を静注する。投与後 30~60 秒で意識消失が起こり、その後、10~20 分持続する麻酔状態が得られる。麻酔からの覚醒後も意識状態の完全回復には、さらに 30~60 分の時間を要する。必要に応じて、初回量と同量または半量を追加投与する。
- ②筋注<sup>6~9)</sup> ◆4~8mg/kg を筋注する。投与後 3~4 分で麻酔状態が得られ、作用は 15~30 分持続する。必要に応じて、初回量と同量または半量を追加投与する。反復投与が必要な場合、筋注に続いて麻酔下に静脈路を確保するとその後の追加投与が容易になる。

- (2) 全身麻酔時の鎮痛補助◆全身麻酔時の鎮痛補助目的には、0.25～0.5 mg/kg の静注に引き続きその半量を 30 分ごとに追加投与する。あるいは初回量に続けて 0.25～0.5 mg/kg/hr の持続静注を行ってもよい<sup>10)</sup>。
- (3) 前投薬
- ①経口投与<sup>11,12)</sup>◆前投薬として、5～6 mg/kg の経口投与が行われる。約 20 分後に、ミダゾラム 0.5 mg/kg の経口投与に同等な鎮静効果が得られる。
- ②経直腸投与<sup>13)</sup>◆前投薬として、5～10 mg/kg の経直腸投与が行われる。十分な効果の出現に 45 分の時間を要する。10 mg/kg の投与量では、ミダゾラム 1 mg/kg の経直腸投与に匹敵する確実な効果が得られるが、麻酔からの覚醒に要する時間も延長する。
- (4) 硬膜外投与<sup>14)</sup>◆ケタミンを局所麻酔薬と組み合わせて仙骨硬膜外腔に投与すると、局所麻酔薬単独投与に比べて術後鎮痛の持続時間が有意に延長する。0.5 mg/kg の用量が副作用の増加を招かない至適用量とされる。ただし、本邦で使用されるケタミン製剤は添加物(ベンゼトニウム塩化物)を含有し、これによる神経毒性の危険性があるため、脊髄くも膜下腔・硬膜外投与は控えることが望ましい。

#### 4) 注意点

##### (1) 基本的注意点

- ①ケタミンは平成 19 年 1 月 1 日から麻酔薬として指定された。これは、国内外で、違法(脱法)ドラッグとして違法使用されていることが問題となっていたため、この濫用による保健衛生上の危害の防止を目的とした『麻薬、麻薬原料植物、向精神薬および麻薬向精神薬原料を指定する政令』の改正による。
- ②ケタミンは全身麻酔において使用できる薬物であるため、原則として適応ならびに投与方法や投与量、投与速度などは麻酔科医の指導の下で投与するのが望ましい。本薬は麻酔時も、麻酔以外の使用の場合でも、比較的高頻度に悪夢や浮遊感などの不快な気分を生じるため、使用前に十分に患者に説明して使用する。
- ③本邦で使用されるケタミン製剤には、静注用製剤(ケタミン濃度 10 mg/mL)と筋注用製剤(同 50 mg/mL)があり、濃度が異なるので誤用に注意する。
- ④ケタミン投与後の有害事象として、筋緊張の亢進と嘔気・嘔吐が高頻度に認められる。喉頭痙攣や口腔・気道分泌物の増加は稀であるため、アトロピンの事前投与は必ずしも必要ない<sup>3)</sup>。
- ⑤急速静注時、脳内濃度の上昇に一致して一過性に呼吸抑制・呼吸停止を生じる場合があるので、自発呼吸下に鎮静を行う場合、投与は緩徐に行う(1 分以上時間をかける)。
- ⑥悪性高熱症に対しても使用可能である<sup>3,4)</sup>。

##### (2) 薬物相互作用

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

##### (3) 禁忌

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

##### (4) 慎重投与

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

##### (5) 副作用

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

- d) 覚醒時反応◆浮遊感覚、鮮明な夢（悪夢など）、幻覚、譫妄状態などが出現する。これらの現象は小児より成人に、男性より女性に多いとされている<sup>1,2)</sup>。悪夢や幻覚は覚醒により消失するが、ケタミン使用の数週間後まで再発（flashbacks）の報告がある<sup>1)</sup>。覚醒時反応の予防として、ジアゼパム（0.15～0.3mg/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>。しかし、その効果は必ずしも確実とはいえない<sup>15,16)</sup>。ベンゾジアゼピン系薬物を併用する場合、ケタミン単独投与に比べて呼吸抑制に注意が必要である。また、覚醒中に嘔気を訴える場合がある<sup>8,9)</sup>。
- ②その他の副作用
- a) 循環器◆徐脈、不整脈、血圧低下、血圧上昇などがあらわれることがある。
- b) 呼吸器◆呼吸抑制があらわれることがある。
- c) 筋・神経系◆不随意運動、筋緊張亢進が生じることがある。
- d) その他◆嘔気、嘔吐、唾液分泌過多、呻吟、発熱、発汗などがあらわれることがある。また、まれに頭痛、眩暈・ふらつき、興奮、精神症状、流涙、複視、口渇、食思不振、悪寒、顔面紅潮、吃逆、眼振、眼内圧上昇、皮膚潮紅、腹痛、眼瞼浮腫などがあらわれることがある。
- (6) 小児領域における注意点◆近年、ラットを中心とする動物実験の結果を元に、NMDA 受容体拮抗作用や GABA 受容体賦活作用を有する麻酔薬が、胎生期から小児期に至る発達期の脳に対する神経毒性を有し、中枢神経系の正常な発達・分化を阻害する可能性が指摘されている。ケタミンもこれに含まれる薬物の 1 つである。また、これらの動物実験の中には、成長後も記憶・学習能力の障害がみられるとする報告もある。動物実験で得られた結果を、ヒトに対してどう読み替えるかその解釈は容易でなく、ケタミンを含む麻酔薬がヒトの中枢神経機能の成長・分化に及ぼす影響は現時点では明らかでない<sup>17)</sup>。いうまでもなく、必要以上に高用量・長時間の投与を避けることが望ましい。

## 5) 参考文献

- (本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：I：ランダム化比較試験、II-a：非ランダム化比較試験、II-b：コホート研究または症例対照研究、II-c：時系列研究または非対照実験研究、III：権威者の意見、記述疫学)
- White PF, Way WL, Trevor AJ, et al : Ketamine--its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982 ; 56 : 119-136 (Ⅲ, 総説)
  - Bergman SA : Ketamine: review of its pharmacology and its use in pediatric anesthesia. *Anesth Prog* 1999 ; 46 : 10-20 (Ⅲ, 総説)
  - Marland S, Ellerton J, Andolfatto G, et al : Ketamine: use in anesthesia. *CNS Neurosci Ther* 2013 ; 19 : 381-389 (Ⅲ, 総説)
  - Chang LC, Raty SR, Ortiz J, et al : The emerging use of ketamine for anesthesia and sedation in traumatic brain injuries. *CNS Neurosci Ther* 2013 ; 19 : 390-395 (Ⅲ, 総説)
  - Cook DR, Davis PJ : Pediatric Anesthesia Pharmacology. In Lake CL, ed ; *Pediatric Cardiac Anesthesia*, 3rd ed. Stamford, Appleton & Lange, 1998, pp140 (Ⅲ)
  - Stoelting RK, Hillier SC : Nonbarbiturate intravenous anesthetic drugs. In *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, pp167-175 (Ⅲ)
  - Green SM, Krauss B : Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation in children. *Ann Emerg Med* 2004 ; 44 : 460-471 (Ⅲ)
  - Green SM, Rothrock SG, Lynch EL, et al : Intramuscular ketamine for pediatric sedation in the emergency department : Safety profile in 1022 cases. *Ann Emerg Med* 1998 ; 31 : 688-697 (II-c)
  - Roback MG, Wathen JE, MacKenzie T, et al : A randomized, controlled trial of IV versus IM ketamine for sedation of pediatric patients receiving emergency department orthopedic procedures. *Ann Emerg Med* 2006 ; 48 : 605-612 (I)
  - Himmelseher S, Durieux ME : Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology* 2005 ; 102 : 211-220 (Ⅲ)
  - Gutstein HB, Johnson KL, Heard MB, et al : Oral ketamine preanesthetic medication in children. *Anesthesiology* 1992 ; 76 : 28-33 (I)
  - Alderson PJ, Lerman J : Oral premedication for paediatric ambulatory anaesthesia : A comparison of midazolam and ketamine. *Can J Anaesth* 1994 ; 41 : 221-226 (I)
  - Tanaka M, Sato M, Saito A, et al : Reevaluation of rectal ketamine premedication in children. *Anesthesiology* 2000 ; 93 : 1217-1224 (I)
  - de Beer DAH, Thomas ML : Caudal additives in children--solutions or problems? *Br J Anaesth* 2003 ; 90 : 487-498 (Ⅲ)
  - Sherwin TS, Green SM, Khan A, et al : Does adjunctive midazolam reduce recovery agitation after ketamine sedation for pediatric procedures? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med* 2000 ; 35 : 229-238 (I)
  - Wathen JE, Roback MG, Mackenzie T, et al : Does midazolam alter the clinical effects of intravenous ketamine sedation in children? A double-blind, randomized, controlled, emergency department trial. *Ann Emerg Med* 2000 ; 36 : 579-588 (I)
  - Mellon RD, Simone AF, Rappaport BA : Use of anesthetic agents in neonates and young children. *Anesth Analg* 2007 ; 104 : 509-520 (Ⅲ)

## ジアゼパム diazepam

●I 催眠鎮静薬の「ジアゼパム」の頁へ ●IX 産科麻酔薬の「ジアゼパム」の頁へ

### 1) 薬理作用

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

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

### (2) 薬効

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

(3) 薬物動態 ◆肝臓で代謝される。主な代謝経路は肝ミクロソームにおける酸化とグルクロン酸抱合である。肝不全、腎不全、加齢、肥満により、ジアゼパムの作用は遷延する。チトクローム P450 (CYP) による代謝を受けるため、CYP3A4 や CYP2C19 の抑制薬や酵素誘導薬の干渉を受ける。ジアゼパムの代謝産物であるデスマチルジアゼパムとオキサゼパムは、ともにジアゼパム活性を持つ。また、他の鎮静薬やオピオイドとの併用で鎮静や呼吸抑制作用は相乗効果を示す。鎮静薬として、麻酔の導入や維持に用いられたが、最近ではより作用時間の短いミダゾラムが多く用いられる。

- ① 吸収 ◆経口投与時の  $t_{max}$  (血中濃度最大となる時間) = 0.5 ~ 1.5 hr, 筋注時の  $t_{max}$  = 0.5 ~ 1.5 hr だが、やや筋注投与時の方が遅い。筋注時の血中濃度最大値も筋注時は経口投与時の約 60% と低い。
- ② 分布 ◆蛋白結合率は 96.8 ~ 98.6% である。脳灰白質に速やかに移行し、その後ゆっくりと白質や脂肪組織へ再分布する。脂溶性が高く、脂肪組織に移行しやすい。分布容量は 0.7 ~ 1.7 L/kg である。
- ③ 排泄 ◆肝において第 1 相反応として脱メチル化 (デスマチルジアゼパムが生成)、酸化 (オキサゼパムが生成) された後、第 2 相反応としてグルクロン酸抱合され、大部分は尿中に排泄される。一部胆汁にも排泄され、腸管から再吸収される。

### (4) 小児領域における薬物動態

- ① 経口投与 ◆ 5 歳以上の小児では、前投薬として 0.25 mg/kg または 0.5 mg/kg 投与のどちらでも有効な鎮静が得られたが、5 歳以下の小児では 0.25 mg/kg では鎮静度が低く、0.5 mg/kg で十分な鎮静が得られた<sup>3)</sup>。
- ② 経直腸投与 ◆ 1 ~ 9 歳の小児 (平均 5.5 歳) に、前投薬として 5 mg または 10 mg のジアゼパム溶液 (0.27 ± 0.09 mg/kg) を経直腸投与して、血清濃度を測定すると、4 分後に 98.5 ± 53.5 ng/mL, 11 分後に 206.7 ± 105.8 ng/mL であった。0.4 ~ 0.5 mg/kg 投与で 5 ~ 6 分で血清濃度は鎮静に有効とされる濃度 (150 ng/mL) に達すると予想される<sup>4)</sup>。坐剤の投与でも、1 時間前に 0.5 mg/kg を経直腸投与すると麻酔導入時の血漿濃度は 376.5 ± 28.4 ng/mL で鎮静に必要なレベルに達していた<sup>5)</sup>。

## 2) 適応

小児領域における適応は、

- (1) 麻酔前投薬
- (2) 痙攣重積発作
- (3) その他

- ① 痛みに伴う不安、不眠
- ② 緊張性頭痛、顎関節症、腰痛症などの筋緊張を伴う痛み
- ③ 急性痛、神経障害性痛、癌性痛に伴う不安、不眠  
などがある。

## 3) 使用法

## (1) 麻酔前投薬

- ①経口投与◆麻酔 1~1.5 時間前に 0.2~0.7 mg/kg, 通常 0.5 mg/kg, 最大投与量 10~15 mg.
- ②経直腸投与(溶液剤)◆麻酔 15 分~1 時間前に, 0.3~1.0 mg/kg<sup>6)</sup>, 通常 0.5 mg/kg, 最大投与量 10~15 mg.
- ③静注◆0.1~0.2 mg/kg を太い静脈から緩徐に投与する. 血管外漏出や動脈注射をしないように特に注意する.

## (2) 痙攣重積発作

## ① 静注

- a) 0.2~0.5 mg/kg, 最高 10 mg. 必要に応じて 2~4 時間ごとに繰り返す.
- b) 持続する熱性痙攣の治療としてミダゾラム 0.2 mg/kg 経鼻投与とジアゼパム 0.3 mg/kg 静注を比較した研究によると, 到着から治療開始までの時間が経鼻ミダゾラム 3.5±1.8 min, 静注ジアゼパム 5.5±2.0 min でミダゾラムの方が早く, 痙攣を停止させるまでの時間も, 経鼻ミダゾラム 6.1±3.6 min, 静注ジアゼパムが 8.0±0.5 min でミダゾラムの方が早かった<sup>7)</sup>.
- c) 経鼻ミダゾラム 0.2 mg/kg と静注ジアゼパム 0.2 mg/kg の痙攣停止を比較した別の研究では, 点滴確保の時間を除くと, 薬物投与から痙攣を停止させるまでの時間は, 経鼻ミダゾラム 3.58±1.68 min, 静注ジアゼパムが 2.94±2.62 min でジアゼパムの方が早かった<sup>8)</sup>.

- ②経直腸投与◆病院外や救急外来到着時に使用する. 0.5 mg/kg を投与する<sup>9)</sup>.

## 4) 注意点

## (1) 基本的注意点

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

## (2) 禁忌

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

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

## (4) 小児領域における注意点

- ①代謝速度◆新生児では肝機能の未熟性によりジアゼパムの代謝が遅く, 血漿半減期は 31±2 hr である<sup>10)</sup>. 未熟児, 新生児では効果が遅延しやすく, 個人差が大きいため投与は慎重に行う. 前投薬, 持続鎮静に使用するには短時間作用性のミダゾラムの方がよい.
- ②持続投与◆蓄積効果が認められるので, 持続注入には向かない. ICU での鎮静にはミダゾラムを使用する.
- ③筋注◆疼痛が強いため避けるべきである.

## (5) 相互作用

- ①中枢神経抑制薬(フェノチアジン, バルビツレート, モノアミン酸化酵素阻害薬など)やアルコールとの併用では, 作用増強を生じうる.
- ②シメチジン, オメプラゾール, アミオダロン, フルコナゾール, シプロフロキサシン, フルボキサミンとの併用では, クリアランスの低下による作用増強を生じうる.
- ③マプロチリンとの併用は, 作用増強以外にジアゼパムの急激な中止に伴う痙攣を生じうる(マプロチリンの痙攣誘発作用が発現しうる).
- ④ダントロレンとの併用では, 筋弛緩作用の増強する可能性がある.

## 5) 拮抗薬: フルマゼニル

ベンゾジアゼピン拮抗薬として, ベンゾジアゼピン系薬物による過度の鎮静, 覚醒遅延, 呼吸抑制に対して使用する. 0.01 mg/kg を緩徐に静注する. 4 分以内に目標の覚醒状態が得られない場合, 同量を反復投与する(総投与量 1~2 mg). フルマゼニルの半減期が約 50 分と短いため, 再鎮静や呼吸抑制の繰り返しに注意する. 副作用として, 急激な拮抗による血圧上昇, 興奮, 痙攣などがある. フルマゼニルを投与された患者に対するジアゼパムの新たな投与は鎮静・抗痙攣作用が変化, 遅延することがある.

## 5) 参考文献

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

- 1) Möhler H, Fritschy JM, Rudolph U: A new benzodiazepine pharmacology. J Pharmacol Exp Ther 2002; 300: 2-8 (III)
- 2) 小田切徹太郎: 麻酔薬の作用機序. 麻酔 2007; 56 増刊: S1-S5 (III)
- 3) Fell D, Gough MB, Northan AA, et al: Diazepam premedication in children. Plasma levels and clinical effects. Anaesthesia 1985; 40: 12-17 (I)
- 4) Mattila MA, Ruoppi MK, Ahlström-Bengts E, et al: Diazepam in rectal solution as premedication in children, with special refer-



- 
- ence to serum concentrations. *Br J Anaesth* 1981 ; 53 : 1269-1272 (II-c) 1
- 5) 内海玲子, 日高智子, 宮川明美, 他 : ジアゼパム坐剤の小児前投薬としての有用性. *麻酔* 1994 ; 43 : 102-105 (II-c) 2
- 6) Sonander H, Arnold E, Nilsson K : Effects of the rectal administration of diazepam. Diazepam concentrations in children undergoing general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1985 ; 57 : 578-580 (II-a) 3
- 7) Lahat E, Goldman M, Barr J, et al : Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children : prospective randomised study. *BMJ* 2000 ; 321 : 83-86 (I) 4
- 8) Mahmoudian T, Zadeh MM : Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. *Epilepsy Behav* 2004 ; 5 : 253-255 (I) 5
- 9) Chin RF, Neville BG, Peckham C, et al : Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus : a prospective, population-based study. *Lancet Neurol* 2008 ; 7 : 696-703 (II-c) 6
- 10) Mandelli M, Morselli PL, Nordio S, et al : Placental transfer to diazepam and its disposition in the newborn. *Clin Pharmacol Ther* 1975 ; 17 : 564-572 (II-c) 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

## セボフルラン sevoflurane

●IV 吸入麻酔薬の「セボフルラン」の頁へ ●IX 産科麻酔薬の「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の年齢依存性を考慮すると、ほぼ60歳の患者における値である。80歳では1.4%にまで減少する。

②小児領域における麻酔作用 ◆セボフルランのMACはイソフルランの2倍である。新生児ならびに6カ月未満の乳児のMACは3.2%、それより年長児(12歳まで)のMACは2.5%と若干下がるのみである<sup>5)</sup>。亜酸化窒素を加えてもセボフルランのMACはあまり下がらない(例えば、1~3歳では25%程度の低下を認めるだけである)。

③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>6)</sup>。脳圧亢進はみられないが、脳圧亢進の可能性のある患者では、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。

④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。気道刺激性は臨床使用されている4種の揮発性吸入麻酔薬(セボフルラン、ハロタン、イソフルラン、エンフルラン)中、最も少ない<sup>7)</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>8)</sup>。セボフルラン投与により心係数が低下し、用量依存的に体血管抵抗を減少させる結果、血圧の低下がみられるが、イソフルランに比較して心拍数の増加はみられない。セボフルラン単独麻酔中のかテコラミン投与による不整脈発生は揮発性吸入麻酔薬の中で比較的少ない<sup>9)</sup>。

⑤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。

前投薬を投与していない小児患者でも、セボフルランによるマスク導入は比較的よく受け入れられる。

(1) 全身麻酔の導入および維持

(2) 喘息急性増悪(重篤発作)

① EBM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。

② NIH(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>10~14)</sup>。

## 3) 使用法

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

(1) 麻酔導入 ◆導入におけるセボフルランの使用は次のように行う。

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

②急速吸入導入 ◆60~70%の亜酸化窒素を1分投与後、吸入気濃度8%セボフルランを一気に投与すると、マスク導入でもすばやい導入が可能である<sup>15)</sup>。気道の刺激性が少ないため、息こらえや喉頭痙攣が起こることは稀であり、ハロタン使用時のように吸

入気濃度を徐々に上げる必要はない<sup>16)</sup>。また、年長児では、8%セボフルランによる vital capacity induction (single breath induction) を用いると数回の呼吸で就眠させることができる。ただし、就眠したとしても、例えば静脈確保などの侵害刺激が加わると体動がみられる場合が多い。5%までの気化器を用いた場合、わずか 2 MAC 以下の濃度しか投与できないため、迅速でスムーズな導入は難しくなる。

(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。

#### 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>17)</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>18,19)</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>20)</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を 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、バラライムで増加する。

(4) 痙攣◆非常にまれであるが、導入中に痙攣様の動き(EEG上でも痙攣波を伴う)がみられたという報告がある。麻酔深度が深まるとこの動きはなくなる<sup>21)</sup>。

(5) 覚醒時興奮◆麻酔からの覚醒時期に興奮状態(emergence agitation)がみられる頻度が高い。10分程度で何もしなくても収まることが多いが、鎮静薬などの薬物投与が必要なきともある<sup>22)</sup>。この興奮状態を抑制するために、オピオイド、クロニジン、デクスメトミジン、ケタミン、プロポフォルなどによる前処置が試されていて、ある程度成功している。疼痛・不安などの要素が原因として挙げられているが、それだけではこの興奮状態を説明できないので他の機序があると推定される。就学前の男子に発生率が高いとされる<sup>22)</sup>。

(6) 筋疾患患者への投与◆Duchenne型筋ジストロフィーなどの筋疾患患者にセボフルランを投与すると、乳幼児では横紋筋融解現象による高カリウム血症、年長児では心不全が起こることが報告されている<sup>23)</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) 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) Lerman J, Sikich N, Kleinman S, et al : Pharmacology of sevoflurane in infants and children. *Anesthesiology* 1994 ; 80, 814 (II-c)
  - 6) Iijima T, Nakamura Z, Iwao Y, et al : The epileptogenic properties of the volatile anesthetics sevoflurane and isoflurane in patient with epilepsy. *Anesth Analg* 2000 ; 91 : 989-995 (II-a)
  - 7) 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)
  - 8) 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)
  - 9) 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)
  - 10) Rosseel P, Lauwers LF, Baute L : Halothane treatment in life-threatening asthma. *Intensive Care Med* 1985 ; 11 : 241-246 (症例報告)
  - 11) 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)
  - 12) 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)
  - 13) 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)
  - 14) 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)
  - 15) Baum VC, Yemen TA, Baum LD : Immediate 8% sevoflurane induction in children : a comparison with incremental sevoflurane and incremental halothane. *Anesth Analg* 1997 ; 85 : 313-316 (I)
  - 16) Lejus c, Bazin V, Fernandez M, et al : Inhalational induction using sevoflurane in children : the single-breath vital capacity technique compared to the tidal volume technique. *Anaesthesia* 2006 ; 61 : 535-540 (I)
  - 17) 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)
  - 18) Mazze RI, Jamison RL : Low-flow (1L/min) sevoflurane : Is it safe *Anesthesiology* 1997 ; 86 : 1225-1227 (III)
  - 19) Eger EI. Compound A : Does it matter? *Can J Anesth* 2001 ; 48 : 427-430 (III)
  - 20) 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)
  - 21) Vakkuri A, Yli-Hankala A, Sarkela M, et al : Sevoflurane mask induction of anaesthesia is associated with epileptiform EEG in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001 ; 45 : 805-811 (II-b)
  - 22) Aono J, Ueda W, Mamiya K, et al : Greater incidence of delirium during recovery from sevoflurane anesthesia in preschool boys. *Anesthesiology* 1997 ; 87 : 1298-1300 (I)
  - 23) Driessen JJ : Neuromuscular and mitochondrial disorders : what is relevant to the anesthesiologists? *Curr Opin Anaesthesiol* 2008 ; 21 : 35-55 (III)

# デクスメトミジン塩酸塩 dexmedetomidine hydrochloride

(別名：塩酸デクスメトミジン)

● I 催眠鎮静薬 の「デクスメトミジン塩酸塩」の頁へ

● XI ペイン の「デクスメトミジン塩酸塩」の頁へ

## 1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆デクスメトミジンは  $\alpha_2$  アドレナリン受容体の完全アゴニスト ( $\alpha_2/\alpha_1$  選択性はクロニジンの約 8 倍) であり、青斑核や脊髄が作用部位である。
- (2) 薬効 ◆デクスメトミジンには、鎮静作用、鎮痛作用、交感神経抑制作用などがある。
- ①鎮静作用 ◆おもに脳橋青斑核の  $\alpha_2$  アドレナリン受容体に作用して、催眠作用、抗不安作用を発現するが、健忘作用は弱い。他の鎮静薬と異なり認知機能を維持することが特徴である。
- ②鎮痛作用 ◆青斑核や脊髄後角、末梢神経の  $\alpha_2$  アドレナリン受容体に作用して発現する。通常投与量では鎮痛作用は弱い。薬物相互作用によりオピオイドの必要量を減量できる。
- ③呼吸作用 ◆上気道閉塞を起こすことが少なく、気道反射、二酸化炭素換気応答も維持され、呼吸抑制作用は軽微である。気道確保されていない症例でも安全性が高い。
- ④循環作用 ◆中枢性交感神経抑制、副交感神経亢進と末梢血管拡張の機序により徐脈、血圧低下をきたす。症例によっては心伝導障害、冠動脈攣縮を発現する場合もある。
- ⑤体温調節作用 ◆低体温に対する振戦、血管収縮などを発現する体温の閾値を低下させ、反応を抑制する。
- (3) 薬物動態 ◆水溶性で生理食塩水に溶解して投与するが、血液中の pH では脂溶性となり血液脳関門を容易に通過するので効果の発現は速い。蛋白結合率は 94% 以上と高い。
- 肝臓で代謝されるため、代謝速度は肝血流量に依存し、健康人では血中半減期は平均 2.4 時間ほどである。95% が腎臓から排出されるため、腎機能低下患者ではデクスメトミジンの効果が遷延する。

## 2) 適応

次の適応のうち、(3)と(5)は適応外使用である。

- (1) 集中治療における人工呼吸中および離脱後の鎮静 ◆長期の投与が可能である<sup>1)</sup>。
- (2) 集中治療における非挿管患者の鎮静、鎮痛 ◆例として、急性大動脈解離の保存的治療、外傷や手術直後で安静を必要とする場合、小児症例など。
- (3) 全身麻酔の補助 ◆麻酔薬の削減<sup>2)</sup>、循環系の安定<sup>2,3)</sup>、覚醒時振戦の防止<sup>4)</sup>、麻酔後譫妄の抑制<sup>5)</sup>。
- (4) 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静 ◆意識下開頭術のような手術<sup>6)</sup>や硬膜外麻酔、脊髄くも膜下麻酔のような気道確保されていない症例<sup>7)</sup>。気管支内視鏡による気管挿管を試行する場合<sup>8-10)</sup>。
- (5) 検査時の鎮静 ◆小児や不安の強い成人の CT、MRI や脳波測定などの検査時の鎮静<sup>11,12)</sup>。

## 3) 用法

いずれの適応に対してもシリンジポンプを用いて持続静注する。初期負荷投与は通常行わないが、実施する場合は循環動態の変動に十分注意する。維持投与速度は、0.2~0.7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  を目安とするが、目的とする鎮静度を得るために、より多量を必要とする症例もある。

- (1) 集中治療における人工呼吸中および離脱後の鎮静 ◆他の鎮痛薬を適切に併用する。販売開始当初は投与時間が 24 時間以内に限定されていたが、国内外での治験により長期投与の安全性が証明され、投与時間制限はなくなった。ベンゾジアゼピン系薬に比べて譫妄の発現が少ない利点がある<sup>13)</sup>。
- (2) 集中治療における非挿管患者の鎮静、鎮痛 ◆呼吸抑制が軽微なため安全性が高い。また併用する鎮痛薬の必要量を減らせる。厳密には適応外使用となるが、重症患者を非挿管下に鎮静し安静を保てることはデクスメトミジンの最大の長所である。
- (3) 全身麻酔の補助 ◆全身麻酔の補助薬として使用すると薬物相互作用により麻酔薬の必要量が軽減するとともに<sup>2)</sup>、循環動態が安定する<sup>2,3)</sup>。また覚醒時の振戦を抑制し<sup>4)</sup>、譫妄の発現を防止<sup>5)</sup>できる利点がある。
- (4) 局所麻酔下における非挿管での手術および処置時の鎮静
- ①局所麻酔下で脳外科手術を行う意識下開頭術 ◆患者の認知機能の維持とともに、呼吸抑制が軽微な鎮静が求められ、デクスメトミジンのよい適応である<sup>6)</sup>。
- ②区域麻酔下での非挿管手術および処置 ◆同様の理由で、安全で質の高い鎮静を実現できる<sup>7)</sup>。
- ③意識下の気管支内視鏡による気管挿管 ◆デクスメトミジンを用いた鎮静は有効であり<sup>8-10)</sup>、ミダゾラム<sup>9)</sup> やプロポフォール<sup>10)</sup> と比較しても気道の開通や患者の忍容がより良好であった。

## (5) 検査時の鎮静

- ①安静を必要とする CT や MRI, 脳波などの検査の鎮静薬として呼吸抑制が軽微なため安全である<sup>11)</sup>.
- ②デクスメトミジン投与下の脳波は生理的睡眠の状態と同様であり, 他の鎮静薬のように痙攣脳波を抑制することがないので脳波検査の鎮静に適している<sup>12)</sup>.

## 4) 注意点

- (1) 基本的注意点 ◆デクスメトミジンは呼吸系については安全な薬物であるが, 循環器系に関しては副作用が高頻度に発現するので注意を要す.
- (2) 禁忌 ◆デクスメトミジンに対して過敏症の既往がある患者は禁忌とされているが, いまだ過敏症の報告はない.
- (3) 副作用
  - ①血圧低下 ◆循環血液量が過小な症例, 交感神経緊張状態の症例では著しい血圧低下を発現する危険性が高いので投与の可否を慎重に検討する.
  - ②徐脈 ◆洞性徐脈を発現する薬理作用がある. カルシウム拮抗薬, ジギタリス製剤, β遮断薬などと併用すると相互作用によって著しい徐脈となることがある.
  - ③冠動脈攣縮 ◆東洋人に多い冠動脈攣縮性狭心症を誘発する可能性がある. 本症の診断がなされている患者には, 発作誘発の危険性を上回る必要性がない限り投与を見合わせる.
- (4) 高齢者 ◆他の薬物と同様に, 鎮静作用や副作用が強く発現することもあるので慎重に投与量を調節する.
- (5) 妊婦 ◆胎児に対する有害性は報告されていないが, 安全性も確立していない.
- (6) 小児領域に関する注意点
  - ①呼吸抑制が少ないという点で, デクスメトミジンは小児患者にとって理想の鎮静薬であるが, 小児患者 (特に新生児や乳幼児) における薬物動態・安全性が確立されているわけではない.
  - ②鎮静時の脳波が自然入眠の脳波に近く, 覚醒時興奮や嘔気・嘔吐が少ないことも特徴である<sup>14)</sup>.
  - ③小児では, 添付文書に従った投与量では鎮静効果が不十分であることが多く, 検査や処置のために体動を完全に抑制する必要がある場合, 単剤使用であれば 1~3 μg/kg の初期負荷投与と, 1 μg/kg/hr 程度の持続投与量が必要との報告もある<sup>15,16)</sup>. 侵襲的な処置に対して使用する場合, 単剤では十分な鎮静深度が得られないことがあり, 必要に応じてケタラールやフェンタニル, ミダゾラムなどを併用するが, 多剤併用の鎮静は呼吸抑制のリスク因子であり, 気道管理に注意が必要である.
  - ④単剤では呼吸抑制が少なく, 低酸素血症の報告は少ないが, 多くの報告で酸素投与がなされていることを認識しておく必要がある.
  - ⑤心機能に問題のない症例では循環動態の変化に対し治療の介入を必要とすることは少ないが, 心機能が低下している症例や循環動態の不安定な症例に使用する場合は厳重なモニタリング下に慎重に使用すべきである<sup>17)</sup>.
  - ⑥心臓手術の術後にデクスメトミジンを使用することで頻脈性不整脈の発生が減少し, 循環管理に有用であったとする報告もある<sup>18)</sup>.
  - ⑦投与中止後に離脱症状を認めることが報告されている<sup>17)</sup>. 投与中止後にあらわれる副作用は, 興奮, 高血圧が最も多く, 嘔吐, 下痢, 痙攣などの報告もあり, 投与中止後も継続して経過観察を行う必要がある.

## 5) 参考文献

- (本ガイドラインにおいて, 文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している: I: ランダム化比較試験, II-a: 非ランダム化比較試験, II-b: コホート研究または症例対照研究, II-c: 時系列研究または非対照実験研究, III: 権威者の意見, 記述疫学)
- 1) Shehabi Y, Ruettimann U, Adamson H, et al : Dexmedetomidine infusion for more than 24 hours in critically ill patients : sedative and cardiovascular effects. *Intensive Care Med* 2004 ; 30 : 2188-2196 (II-c)
  - 2) Soliman RN, Hassan AR, Rashwan AM, et al : Prospective, randomized controlled study to assess the role of dexmedetomidine in patients with supratentorial tumors undergoing craniotomy under general anesthesia. *Middle East Asia Anesthesiol* 2011 ; 21 : 325-334 (I)
  - 3) Tanskanen PE, Kytä JV, Randell TT, et al : Dexmedetomidine as an anaesthetic adjuvant in patients undergoing intracranial tumor surgery : a double-blind, randomized and placebo-controlled study. *Br J Anaesth* 2006 ; 97 : 658-665 (I)
  - 4) Elvan EG, Oc B, Karabulut E, et al : Dexmedetomidine and postoperative shivering in patients undergoing elective abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2008 ; 25 : 357-364 (I)
  - 5) Shukry M, Clyde MC, Kalarickal P, et al : Does dexmedetomidine prevent emergence delirium in children after sevoflurane-based general anesthesia? *Pediatr Anesth* 2005 ; 15 : 1098-1104 (I)
  - 6) Ard Jr JK, Bekker AY, Doyle WK : Dexmedetomidine in awake craniotomy : a technical note. *Surg Neurol* 2005 ; 63 : 114-117 (II-c)
  - 7) Abdalla MIM, Mansouri FA, Bener A : Dexmedetomidine during local anesthesia. *J Anesth* 2006 ; 20 : 54-56 (I)
  - 8) Bergese SD, Candiotti KA, Bokesch PM, et al : A phase IIIb, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study evaluating the safety and efficacy of dexmedetomidine for sedation during awake fiberoptic intubation. *Am J Ther* 2010 ; 17 : 586-595 (I)
  - 9) Bergese SD, Bender SP, McSweeney TD, et al : A comparative study of dexmedetomidine with midazolam and midazolam alone for sedation during elective awake fiberoptic intubation. *J Clin Anesth* 2010 ; 22 : 35-40 (I)
  - 10) Tsai CJ, Chu KS, Chen TI, et al : A comparison of the effectiveness of dexmedetomidine versus propofol target-controlled infu-

- sion for sedation during fiberoptic nasotracheal intubation. *Anaesthesia* 2010 ; 65 : 254-259 ( I ) 1
- 11) Koroglu A, Teksan H, Sagir O, et al : A comparison of the sedative, hemodynamic, and respiratory effects of dexmedetomidine and propofol in children undergoing resonance imaging. *Anesth Analg* 2006 ; 103 : 63-67 ( I ) 2
- 12) Berkenbosch JW, Wankum PC, Tobias JD : Prospective evaluation of dexmedetomidine for noninvasive procedural sedation in children. *Pediatr Crit Care Med* 2005 ; 6 : 435-439 ( II-c ) 3
- 13) Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al : Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009 ; 301 : 489-499 ( I ) 4
- 14) Mason KP, O'Mahony E, Zurakowski D, et al : Effects of dexmedetomidine sedation on the EEG in children. *Paediatr Anaesth* 2009 ; 19 : 1175-1183 ( II-c ) 5
- 15) Mason KP, Prescilla R, Fontaine PJ, et al : Pediatric CT sedation: comparison of dexmedetomidine and pentobarbital. *Am J Roentgenol* 2011 ; 196 : W194-W198 ( III ) 6
- 16) Mason KP, Fontaine PJ, Robinson F, et al : Pediatric sedation in a community hospital-based outpatient MRI center. *Am J Roentgenol* 2012 ; 198 : 448-452 ( III ) 7
- 17) Carney L, Kendrick J, Carr R : Safety and Effectiveness of Dexmedetomidine in the Pediatric Intensive Care Unit (SAD-PICU). *Can J Hosp Pharm* 2013 ; 66 : 21-27 ( III ) 8
- 18) Chrysostomou C, Sanchez-de-Toledo J, Wearden P, et al : Perioperative use of dexmedetomidine is associated with decreased incidence of ventricular and supraventricular tachyarrhythmias after congenital cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2011 ; 92 : 964-972 ( II-b ) 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

●IV 吸入麻酔薬の「デスフルラン」の頁へ ●IX 産科麻酔薬の「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。最小肺胞濃度 (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、7~13 µg/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>T</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%と極めて低い<sup>9)</sup>。この 0.02%は主に肝の CYP2E1 により代謝される。デスフルランが体内で代謝されている唯一の根拠は、尿中トリフルオロ酢酸濃度の測定であるが、イソフルランの約 1/50 から 1/10 しか代謝されない<sup>10)</sup>。

### 2) 適応

全身麻酔の維持 ◆気道刺激性が強いため、基本的に全身麻酔のマスク導入 (小児では緩徐導入を含む) には適さない。

### 3) 使用法

#### (1) 麻酔導入

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

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。 1
- 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。 2
- 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。 3
- 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>。 4
- 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>。 5
- ⑩大気圧下のデスフルランの沸点は22.8℃と低いいため、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。 6
- 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。 7

## (2) 禁忌

- ①ハロゲン化麻酔薬での異常反応歴 14
- ②悪性高熱症の既往歴 15

## (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 18
- 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。 19
- 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。 20
- ④消化器症状◆術後嘔気・嘔吐が起こることがある。 21

- (4) 小児◆小児にデスフルランを用いた緩徐導入で、喉頭痙攣を含む気道合併症を起こすという報告は多い<sup>16)</sup>。またデスフルランは刺激臭が強いこともあり、基本的に緩徐導入には適さないため、小児への適応は少ない。麻酔維持のみに用いる。9ヶ月児のMACは10.0%であり、成人よりもMACが上昇することに考慮し、投与濃度を調整する。 22

## 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) 27
- 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) 28
- 2) Gold MI, Abello D, Herrington C : Minimum alveolar concentration of desflurane in patients older than 65 yr. *Anesthesiology* 1993 ; 79 : 710-714 (III) 29
- 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) 30
- 4) Dikmen Y, Eminoglu E, Salihoglu Z, et al : Pulmonary mechanics during isoflurane, sevoflurane and desflurane anaesthesia. *Anaesthesia* 2003 ; 58 : 745-748 (I) 31
- 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) 32
- 6) Owczuk R, Wujtewicz MA, Sawicka W, et al : The influence of desflurane on QTc interval. *Anesth Analg* 2005 ; 101 : 419-422 (II-c) 33
- 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) 34
- 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) 35
- 9) Preckel B, Bolten J : Pharmacology of modern volatile anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005 ; 19 : 331-348 (III) 36
- 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) 37
- 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) 38
- 12) Moore MA, Weiskopf RB, Eger II EI, et al : Rapid 1% increases of end-tidal desflurane concentration to greater than 5% transiently increase heart rate and blood pressure in humans. *Anesthesiology* 1994 ; 81 : 94-98 (II-c) 39
- 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) 40
- 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) 41
- 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) 42
- 16) Taylor RH, Lerman J : Induction, maintenance and recovery characteristics of desflurane in infants and children. *Can J Anaesth* 1992 ; 39 : 6-13 (II-c) 43

## ドロペリドール droperidol

●III 静脈関連薬の「ドロペリドール」の頁へ ●IX 産科麻酔薬の「ドロペリドール」の頁へ

●XII その他「ドロペリドール」の頁へ

### 1) 薬理作用<sup>1,2)</sup>

#### (1) 作用機序

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

#### (2) 薬効

- ①中枢神経系ではおもに大脳の皮質下に作用し、強力な鎮静効果をあらわす。また、交感神経節後線維の $\alpha$ 受容体を遮断する。しかし臨床用量では、完全な遮断は起こらない。
- ②ドロペリドールによる $\alpha$ 受容体の阻害は、交感神経作動性アミンに対する心血管系の反応を減弱させる。また、ドロペリドールは末梢血管を直接的に拡張させる。この作用と $\alpha$ 受容体遮断とによって、低血圧と末梢血管抵抗の減弱が起こる。肺血管抵抗も減弱させる。特に肺高血圧患者で顕著である。アドレナリン誘発性の不整脈を防止する。しかし、他の不整脈に対するドロペリドールの防止効果は不明である。
- ③ドロペリドールは制吐作用を持つが、鎮痛作用はないと考えられている。2.5mg 未満の少量で、嘔気・嘔吐の予防および治療に用いられている<sup>3,4)</sup>。ドロペリドールの術後嘔気と術後嘔吐の予防効果は同等であるが、その作用時間は短い<sup>5)</sup>。
- ④フェノチアジンと同様に、ドロペリドールは錐体外路症状を起こすことがある。

#### (3) 薬物動態

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

### 2) 適 応

- (1) 制吐作用◆周術期の嘔気・嘔吐に対して、他の代替薬が無効の場合、あるいは副作用のために代替薬が使えない場合に限り使用する。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>。
- (2) 硬膜外微量オピオイド注入の際の嘔気・嘔吐の予防◆ドロペリドールは用量依存性に QT 延長を引き起こし、トルサード・ド・ポアンツ(torsades de pointes :TdP)のような重篤な不整脈を引き起こす可能性がある。米国食品医薬品局(FDA)は 2001 年 12 月に、2.5mg を超えるドロペリドールの使用に関して警告文を發出し、ドロペリドールの適応を制吐薬のみに限定した<sup>7-10)</sup>。
- (3) フェンタニルクエン酸塩(フェンタニル)との併用によるニューロレプト麻酔
- (4) 麻酔前投薬
- (5) 全身麻酔の導入や維持の補助
- (6) 局所麻酔時の補助

### 3) 使用法

以下の投与量は成人量である。小児に関しては交感神経の発達が未熟であり血圧がより低下しやすい。錐体外路症状の出現が多いといった副作用の面で、その用量を減量する必要があるかもしれない<sup>11)</sup>。

- (1) 術後嘔気・嘔吐の予防◆術後嘔気・嘔吐の予防には 0.007～0.02 mg/kg を静注する。
- (2) 麻酔前投薬◆麻酔開始 30～60 分前に 0.05～0.1 mg/kg を筋注する。
- (3) ニューロレプト麻酔◆ニューロレプト麻酔の導入には、ドロペリドール 0.25～0.5 mg/kg をフェンタニル 5～10  $\mu$ g/kg とともに緩徐に点滴静注する。

## 4) 注意点

## (1) 基本的注意点

- ① 本薬の使用に関しては、一般の全身麻酔薬と同様、必ず気道確保、呼吸管理等の蘇生設備の完備された場所で、麻酔科医の管理の下に使用すること。
- ② 麻酔を行う際にはあらかじめ絶食させておくこと。
- ③ 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。
- ④ 小児の使用に関しては少量ずつ効果を見ながら投与すること。

## (2) 禁忌

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

## (3) 副作用

## ① 循環系

- a) QT 時間を延長し、致命的な心室性不整脈である torsades de pointes を惹起する可能性がある。したがって QT 時間の延長の可能性がある鬱血性心不全、徐脈、利尿剤投与、心筋肥大、低カリウム血症、低マグネシウムの症例、QT 時間を延長させるような薬物の投与中はドロペリドールの使用にはきわめて慎重でなくてはならない。すなわち、抗不整脈薬、抗ヒスタミン薬、カルシウムチャネル拮抗薬等とドロペリドールの併用は避ける。
- b) 投与に際しては心電図モニターを行う。小児に関しても投与後 30 分間 QT 延長を認めたという報告があり、投与後は慎重にモニターを行う。
- c) ドロペリドールの  $\alpha$  受容体遮断作用により、低血圧と頻脈をきたすことがある。この場合は適切な輸液を行い、必要があれば昇圧薬の投与を行う。
- d) 起立性低血圧の報告があり、体位変換の際には注意が必要である。
- e) 褐色細胞腫の患者に投与すると、異常な高血圧と頻脈をきたすことがある。

- ② 呼吸系 ◆ 呼吸抑制をきたすことがあるので投与中、投与後は呼吸の観察を怠らず、必要があれば呼吸補助を行う。

## ③ 神経系

- a) パーキンソン病など錐体外路系疾患の患者では錐体外路症状等の副作用が発現しやすい。また中枢神経抑制薬 (バルビタール、向精神薬、オピオイド等) を投与されている場合には相互作用により中枢神経抑制作用が増強される。間代性痙攣があらわれることがある。この場合、投与を中止しなければならない。
- b) まれに意識混濁、昏睡、筋硬直、体温上昇、CPK の上昇を伴う悪性症候群が発現する。この場合には投与中止し、ダントロレン投与などの適切な治療を行う。

## 5) 参考文献

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

- 1) AHFS Drug Information 2002 : American Society of Health-System Pharmacies 2002 ; 28 : 2419-2421 (添付文書集)
- 2) Drug Information for the Health Care Professional : 22nd Edition, Micromedex 2002 : 1297-1300 (添付文書集)
- 3) Santos A, Datta S : Prophylactic use of droperidol for control of nausea and vomiting during spinal anesthesia for cesarean section. *Anesth Analg* 1984 ; 63 : 85-87 ( I )
- 4) Sanansilp V, Areewatana S, Tonsukchai N : Droperidol and the side effects of epidural morphine after cesarean section. *Anesth Analg* 1998 ; 86 : 532-537 ( I )
- 5) Apfel CC, Cakmakkaya OS, Frings G, et al : Droperidol has comparable clinical efficacy against both nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 2009 ; 103 : 359-363 ( ? )
- 6) Kasagi Y, Hayashida M, Sugawara Y, et al : Antiemetic effect of naloxone in combination with dexamethasone and droperidol in patients undergoing laparoscopic gynecological surgery. *J Anesth* 2013 ; 27 : 879-884 ( I )
- 7) Remich SA, Kilborn MJ, Woosley RL : The role of internet-based registries in tandem with genetic screening for the study of drug-induced arrhythmias. *Curr Ther Res Clin Exp* 2001 ; 62 : 787-795 ( II-c )
- 8) Stuth EA, Stucke AG, Cava JR, et al : Droperidol for perioperative sedation causes a transient prolongation of the QTc time in children under volatile anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2004 ; 14 : 831-837 ( II-b )
- 9) Gan TJ, White PF, Scuderi PE, et al : FDA "Black Box" warning regarding use of droperidol for postoperative nausea and vomiting : Is it justified? *Anesthesiology* 2002 ; 97 : 287-289 ( III )
- 10) White PF : Droperidol : A cost-effective antiemetic for over thirty years. *Anesth Analg* 2002 ; 95 : 789-790 ( III )
- 11) Stead SW, Beatie CD, Keyes MA, et al : Effects of droperidol dosage on postoperative emetic symptoms following pediatric strabismus surgery. *J Clin Anesth* 2004 ; 16 : 34-39 ( II-b )

## バルビツール酸 barbiturates

### チオペンタールナトリウム thiopental sodium

### チアミラルナトリウム thiamylal sodium

●Ⅲ 静脈関連薬の「バルビツール酸」の頁へ ●Ⅸ 産科麻酔薬の「バルビツール酸」の頁へ

#### 1) 薬理作用

- (1) 作用機序<sup>1,2)</sup> ◆チオペンタールやチアミラルを含むバルビツール酸は、GABA 受容体サブタイプの 1 つである GABA<sub>A</sub> 受容体と結合し、GABA 作用の増強により、あるいは単独で Cl<sup>-</sup> チャンネルを開口する。Cl<sup>-</sup> チャンネル開口は細胞膜過分極によるシナプス後抑制を起し鎮静・催眠作用を惹起する。グルタミン酸、アセチルコリンなどの興奮性神経伝達物質によるシナプス伝達抑制作用も報告されている。
- (2) 薬効<sup>1,3)</sup> ◆チオペンタールは上記作用機序による鎮静・催眠作用のほか、用量依存性に脳代謝を抑制する。脳波が等電位(平坦脳波)になると、さらに投与量を増加してもそれ以上の脳代謝減少(正常の 50%)は起こらない。脳代謝の減少に伴い脳血流量と頭蓋内圧が低下する。平均動脈圧より頭蓋内圧が相対的に低下するため脳灌流圧は維持される。
- (3) 薬物動態<sup>1,2)</sup> ◆チオペンタール 3~5 mg/kg のボラス投与後、15~20 分で覚醒するが、このとき投与量の 18%しか代謝されていない(プロポフォールは 70%)。血中濃度の変化は特に心拍出量に依存するが、年齢、体重にも影響される。通常量のボラス投与後の血中濃度の低下は主に再分布による。クリアランスはプロポフォールと比べて少ない。0.3 mg/kg/min を超える速度の持続投与により末梢組織は飽和し、血中濃度は増加を続ける。肝臓で代謝され、尿あるいは胆汁から排泄される。
- (4) 小児領域における薬物動態
  - ①健康な小児患者(5カ月~13歳)でのチオペンタール単回投与後の初期分布相における薬物動態パラメータは、成人患者と有意差がないことが報告されている。血中での遊離チオペンタール分画の割合についてもほぼ成人患者と同じである。
  - ②小児患者では排泄半減期が 6.1 時間(24 例)と成人患者の約半分であり、クリアランスも成人の 2 倍である。
  - ③新生児での薬物動態は不明の点が多いが、新生児では成人に比して、遊離チオペンタール分画の割合が多いことが報告されている。

#### 2) 適応(チオペンタールナトリウム、チアミラルナトリウム)

- (1) 全身麻酔の導入
- (2) 痙攣重積症に対する治療
- (3) バルビツール酸昏睡療法
- (4) 超低体温循環停止法での脳保護
- (5) 検査時鎮静

#### 3) 用法

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

- (1) 全身麻酔の導入 ◆一般に小児患者では成人患者に比して大量のチオペンタールが必要である<sup>4,5)</sup>。
  - ① 1 歳以上の健康な小児に対しては 5~6 mg/kg のチオペンタール静注により、迅速に麻酔導入ができる<sup>4,6)</sup>。
  - ② 乳児では 7~8 mg/kg が必要な場合がある<sup>4)</sup>。
  - ③ 生後 2 週間以内の新生児での 50%有効量は 3.4 mg/kg と報告されている<sup>7)</sup>。
  - ④ 前投薬としてオピオイドや鎮静薬を投与されている場合には、導入に必要なチオペンタールは減少する<sup>8)</sup>。
- (2) 痙攣重積発作の治療<sup>9,10)</sup> ◆痙攣重積発作の治療にはチオペンタール 5 mg/kg を 5 分程度かけて緩徐に静注する。さらに必要に応じて 2 mg/kg/hr から持続投与を開始する。脳波で重積状態が消失するのを確認するまで徐々に 10 mg/kg/hr まで増量する。
- (3) バルビツレート昏睡療法
  - ① 一般的には、初回に 5~10 mg/kg を緩徐に投与し、その後は 2~5 mg/kg/hr を維持量として持続投与する<sup>11~13)</sup>。
  - ② 高用量の投与方法として 10~20 mg/kg の初回投与に続き、3~5 mg/kg/hr の持続投与を推奨する報告がある<sup>14)</sup>。
  - ③ バイタルサイン、脳波、脳圧、その他の臨床所見をみながら適宜増減する。
  - ④ 成人患者では脳波上 burst suppression となる量がチオペンタールの至適投与量の目安とされるが、乳幼児では必ずしも指標とならない場合がある。
- (4) 超低体温循環停止法での脳保護<sup>15)</sup> ◆チオペンタール 10 mg/kg を超低体温循環停止の数分前に投与する。
- (5) 検査時鎮静<sup>16~19)</sup>
  - ① 小児では注腸による使用の報告が多い。チオペンタールを 10%溶液として、20~50 mg/kg を注腸投与する。投与後 15 分程度で

入眠し, 30分から1時間程度持続する.

②鎮痛作用はないので, 疼痛を伴う処置を行う際には局所麻酔薬などの併用を考慮する.

#### 4) 注意点

##### (1) 基本的注意点

###### ①静注以外の投与経路

a) 直腸内注入 ◆ 1990年以降のいくつかの論文でも小児に対する検査や処置の麻酔法として報告されている.

b) 筋注 ◆ 注射用チオペンタールナトリウムならびにチアマラルナトリウムはアルカリ性が強く, 血管外や動脈内に注入されるときわめて刺激性が強い<sup>2)</sup>. 添付文書の用法にある筋注による危険・便益比はきわめて高いものと考えられる.

②動脈内への誤注入 ◆ チオペンタール 2.5%水溶液の pH は 10.5 である. 動脈内に誤って注入された場合, チアノーゼなどの皮膚色調変化, 浮腫, 壊疽などを起こす. 局所麻酔薬の注入や星状神経節ブロックなど, 患肢の血行改善のためのいくつかの治療法が提唱されているが, 確立された治療法はない<sup>20)</sup>.

③他の鎮痛薬, 鎮静薬などを併用している患者ではチオペンタールの作用が増強される場合があるので投与量を減らす.

##### (2) 禁忌

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

②重症気管支喘息の患者 ◆ 無作為化比較試験によりチオペンタールによる気管挿管後の喘鳴発生率や気道抵抗は, プロポフォールより有意に高い<sup>21-23)</sup>.

③ショックまたは大量出血による循環不全, 重症心不全

④アジソン病の患者

⑤バルビツール酸系薬物に対する過敏症の患者

##### (3) 小児領域における注意点

①乳児では, 全身麻酔の導入に必要なチオペンタールの量には個人差が大きいことが報告されている<sup>4)</sup>.

②広範囲熱傷の既往のある学童期小児患者では, チオペンタールでの麻酔導入必要量が増加している場合がある<sup>24)</sup>.

③本邦では重症気管支喘息患者への使用は禁忌となっている. 米国の添付文書では喘息発作重積状態の患者への投与が相対禁忌となっている<sup>25)</sup>. チオペンタールは気道防御反射の抑制が少ないので, 喉頭展開や気管挿管などの刺激によって喉頭痙攣, 気管支喘息を起こしやすいことが根拠となっている. チオペンタールを用いて導入した喘息患者ではプロポフォールによって導入した場合に比べて, 気管挿管後に喘鳴を聴取する割合が多いと報告されている<sup>21)</sup>. 一方, チオペンタールが気管平滑筋に作用して気管支喘息を起こすわけではないために, チオペンタールによる入眠後に吸入麻酔薬などにより十分な麻酔深度を得れば, 喘息患者に対しても使用できるとする意見もある<sup>26)</sup>.

④小児の基本的蘇生措置に精通した医師の監視下にて使用する. 蘇生措置に必要な気道確保器具, 救急薬品などはあらかじめ用意しておく.

⑤チオペンタールの投与により呼吸抑制, 循環抑制があらわれることがあるので, 呼吸および循環動態の連続的な観察が行える状況においてのみ使用する. 具体的には心電図モニタ, パルスオキシメータ, 血圧計その他適切な方法でモニタリングを行うべきである. 観察は患者が完全に回復するまで行う.

⑥原則として投与前には絶飲食時間をとる. 小児における適切な絶飲食時間とは, 軽食および粉ミルク 6 時間, 母乳 4 時間, 飲水 2 時間が目安である<sup>27)</sup>.

#### 5) 参考文献

- 1) Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, et al : Chapter 10 – Intravenous nonopioid anesthetics. In Miller RD (ed); Anesthesia, Vol. 1, 6<sup>th</sup> ed., Churchill Livingstone, Philadelphia, 2004, pp.317-378 (Ⅲ, 総説)
- 2) Harrison NL, Sear JW : Chapter 24 – Intravenous anesthetics: barbiturates, etomidate, propofol, ketamine, and steroids. In Evers AS, Maze M (eds); Anesthetic Pharmacology, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2004, pp.395-416 (Ⅲ, 総説)
- 3) Fragen RJ, Avram MJ : Chapter 8 – Barbiturates. In Miller RD (ed); Anesthesia, Vol. 1, 5<sup>th</sup> ed., Churchill Livingstone, Philadelphia, 1999, pp.209-227 (Ⅲ, 総説)
- 4) Jonmarker C, Westrin P, Larsson S, et al : Thiopental requirements for induction of anesthesia in children. Anesthesiology 1987 ; 67 : 104-107 (Ⅱ-c)
- 5) Brett CM, Fisher DM : Thiopental dose-response relations in unpremedicated infants, children, and adults. Anesth Analg 1987 ; 66 : 1024-1027 (Ⅱ-c)
- 6) Cote CJ, Goudsouzian NG, Liu LM, et al : The dose response of intravenous thiopental for the induction of general anesthesia in unpremedicated children. Anesthesiology 1981 ; 55 : 703-705 (Ⅱ-c)
- 7) Westrin P, Jonmarker C, Werner O : Thiopental requirements for induction of anesthesia in neonates and in infants one to six months of age. Anesthesiology 1989 ; 71 : 344-346 (Ⅱ-c)
- 8) Duncan BB, Zaimi F, Newman GB, et al : Effect of premedication on the induction dose of thiopentone in children. Anaesthe-

- sia 1984 ; 39 : 426-428 (II-a) 1
- 9) 大前禎毅, 吉岡 博: けいれん重積. 小児科臨床 2000 ; 53 : 2069-2075 (III) 2
- 10) 久佐賀晃, 山岡俊彦, 松石豊次郎: 小児救急医療における薬物療法の基本—抗けいれん薬—. 小児科診療 2001 ; 64 : 1670-1677 (III) 3
- 11) 藤谷 健, 佐藤保之: 頭部外傷の Intensive Care. 小児内科 1986 ; 18 臨増: 319-325 (III) 4
- 12) 高橋義男, 大井静雄: 小児頭部外傷. 小児内科 2000 ; 32 増刊: 183-191 (III) 5
- 13) 村中秀樹, 藤田浩史: 頭蓋内圧亢進の管理. 小児内科 2000 ; 32 増刊: 156-160 (III) 6
- 14) Nordby HK, Nesbakken R : The effect of high dose barbiturate decompression after severe head injury. A controlled clinical trial. Acta Neurochir (Wien) 1984 ; 72 : 157-166 (II-c) 7
- 15) Reid RW, Warner DS : Arguments for use of barbiturates in infants and children undergoing deep hypothermic circulatory arrest. J Cardiothorac Vasc Anesth 1998 ; 12 : 591-594 (III) 8
- 16) Nguyen MT, Greenberg SB, Fitzhugh KR, et al : Pediatric imaging : sedation with an injection formulation modified for rectal administration. Radiology 2001 ; 221 : 760-762 (II-c) 9
- 17) Okutan V, Lenk MK, Sarici SU, et al : Efficacy and safety of rectal thiopental sedation in outpatient echocardiographic examination of children. Acta Paediatr 2000 ; 89 : 1340-1343 (II-c) 10
- 18) Alp H, Guler I, Orbak Z, et al : Efficacy and safety of rectal thiopental : sedation for children undergoing computed tomography and magnetic resonance imaging. Pediatr Int 1999 ; 41 : 538-541 (II-c) 12
- 19) Beekman RP, Hoorntje TM, Beek FJ, et al : Sedation for children undergoing magnetic resonance imaging : efficacy and safety of rectal thiopental. Eur J Pediatr 1996 ; 155 : 820-2. (II-c) 13
- 20) Ghouri AF, Mading W, Prabaker K : Accidental intraarterial drug injections via intravascular catheters placed on the dorsum of the hand. Anesth Analg 2002 ; 95 : 487-491 (症例報告) 14
- 21) Pizov R, Brown RH, Weiss YS, et al : Wheezing during induction of general anesthesia in patients with and without asthma. A randomized, blinded trial. Anesthesiology 1995 ; 82 : 1111-1116 (I) 15
- 22) Eames WO, Rooke GA, Wu RS, et al : Comparison of the effects of etomidate, propofol, and thiopental on respiratory resistance after tracheal intubation. Anesthesiology 1996 ; 84 : 1307-1311 (I) 17
- 23) Wu RS, Wu KC, Sum DC, et al : Comparative effects of thiopentone and propofol on respiratory resistance after tracheal intubation. Br J Anaesth 1996 ; 77 : 735-738 (I) 18
- 24) Cote CJ, Petkau AJ : Thiopental requirements may be increased in children reanesthetized at least one year after recovery from extensive thermal injury. Anesth Analg 1985 ; 64 : 1156-1160 (II-a) 19
- 25) Pentothal U(thiopental sodium injection), Product information. Abbott Laboratories, Illinois, USA (III) 20
- 26) Kingston HG, Hirshman CA : Perioperative management of the patient with asthma. Anesth Analg 1984 ; 63 : 844-855 (III) 21
- 27) American Society of Anesthesiologists Task Force on Preoperative Fasting : Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration : application to healthy patients undergoing elective procedures : a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preoperative Fasting. Anesthesiology 1999 ; 90 : 896-905 (III) 22
- 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51

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

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

●XI ペインの「フェンタニルクエン酸塩(貼付剤・バツカル錠・舌下錠を含む)」の頁へ

- フェンタニルクエン酸塩の貼付剤(パッチ剤)やバツカル錠、舌下錠については、XI ペインの「フェンタニルクエン酸塩(貼付剤・バツカル錠・舌下錠を含む)」の頁を参照のこと。

### 1) 薬理作用

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

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

フェンタニルは笑気(亜酸化窒素)麻酔の補助薬としても単独の麻酔薬としても血行動態には相対的に最小限の影響しか及ぼさない。バンクロニウムを併用した場合、乳児でのフェンタニルの循環への影響は30~50 $\mu$ g/kgでも少ない<sup>2)</sup>。中等度の平均動脈圧と末梢体血管抵抗の減少が小児で報告されているが<sup>3)</sup>、他の心機能の指標は変化しない。徐脈と胸壁の筋硬直は大量フェンタニル麻酔の特徴である。呼吸抑制も強く、静注時に筋硬直が生じると、換気困難から呼吸補助が必要になることがある。筋硬直の予防のためには、急速な静注を避けるとともに、フェンタニルの副作用を補うような作用を持つ筋弛緩薬(例えばバンクロニウム)を使用するとよい。

フェンタニル注射液の使用は、一般に積極的な気道管理が可能な部署で麻酔医が使用することが望ましい。

(3) 薬物動態◆静注した場合、術後鎮痛に必要なフェンタニルの血中濃度は0.6~3ng/mLで、手術中の鎮痛に必要な濃度は3~10ng/mLである。呼吸抑制が生じる血中濃度は、0.7ng/mL以上であるが、血中濃度が0.6~2.0ng/mLでは臨床的に問題となるような呼吸抑制は生じない<sup>4,5)</sup>。

最大鎮痛効果を生じるまでの時間が短く、静注した場合、最大鎮痛効果を生じるまでの時間は、モルヒネが約15分であるのに対し、フェンタニルは約5分である<sup>4)</sup>。

フェンタニルは脂溶性が高いため、硬膜外腔や脊髄も膜下腔へ投与されると、投与された付近の脊髄に吸収されやすく、脊髄も膜下腔内での頭側への移行が少ないため、分節的な鎮痛効果をもたらす。硬膜外腔へ投与した場合、効果発現に要する時間はモルヒネが30分、フェンタニルが5分で、モルヒネに比べて鎮痛効果の発現が速い。脊髄も膜下腔に投与されたフェンタニルは直接脊髄へ作用するため、静注や硬膜外投与に比べ、少ない量で同じ鎮痛効果が得られる<sup>6)</sup>。

成人では、大部分が肝で水酸化とN-非アルキル化の代謝を受け不活化され、6%が腎で変化せずに腎から排泄される<sup>7)</sup>。フェンタニルのクリアランスは腎や肝機能のものより肝血流量に依存する。重症の新生児については不明だが、腹部手術中の乳児でのクリアランスは肝血流低下により減少する<sup>10)</sup>。

年齢に関係した薬物動態の差は特別の酵素の相互作用、肝血流の変化、腹圧、体脂肪の割合により変わる。フェンタニルの代謝は肝酵素の発達(成熟)に依存する<sup>1)</sup>。すなわち新生児のクリアランスは成人の70~80%である。先天性心疾患の患者では肝血流量とCYP450活性が減少しているためクリアランスは減少する。

成人の薬物動態学に基づくと、小児(2~11歳)ではより高いピーク値とそれに続くより短い半減期がみられる。1回投与後では、平均的なピーク値は乳児、小児でそれぞれ低く、成人では高い値にとどまった<sup>11)</sup>。これは臨床的には、小児では成人よりも体重あたりで多い投与量に耐えられる。

呼吸抑制に関しては、年齢に関係してその感受性が異なることが報告されている。しかし、3カ月以上の乳児でフェンタニルによる呼吸(換気)抑制作用を経皮二酸化炭素分圧と呼吸パターンで評価した結果では、この時期の乳児が小児や成人に比して、特に呼吸抑制作用が大きいことはなかった<sup>10)</sup>。

### 2) 適応

●フェンタニルクエン酸塩(フェンタニル注射液)に関して

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

●フェンタニル貼付剤に関して

非オピオイド鎮痛薬及び弱オピオイド鎮痛薬による治療が困難な

- (1) 中等度から高度な痛みを伴う各種癌性痛における鎮痛

- (2) 中等度から高度の慢性痛における鎮痛◆2014年3月現在、デュロテップ<sup>®</sup>MTパッチとワンデュロ<sup>®</sup>パッチのみに適応がある。  
●フェンタニルバツカル錠、舌下錠に関して  
強オピオイド鎮痛薬を定時投与中の癌患者における突出痛の鎮痛

### 3) 使用法(フェンタニル注射液について)

- (1) 全身麻酔における鎮痛◆従来は、神経遮断薬のドロペリドールと併用してニューロレプト麻酔(NLA)に用いられることが多かったが、近年では、気管挿管による血圧の上昇や心拍数の増加を予防するために、麻酔導入時にチオペンタールやプロポフォルなどの静脈麻酔薬とともに用いられ<sup>11)</sup>、イソフルランやセボフルランなどの吸入麻酔薬による全身麻酔に併用されたり、プロポフォルによる完全静脈麻酔における鎮痛薬として使用されることが多い。フェンタニルの血中濃度が1ng/mLの場合、イソフルランの最小肺泡濃度(MAC; EC<sub>50</sub>に相当)が1.2%から0.73%へと39%減少する<sup>12)</sup>。

通常、麻酔導入時に2~6μg/kgを静注し、25~50μgずつ追加または0.5~5μg/kg/hrで持続投与する<sup>13)</sup>。心臓手術の麻酔では、大量のフェンタニル(50~100μg/kg)が投与されることもある。

- (2) 局所麻酔における鎮痛の補助◆1~3μg/kgを静注する<sup>13)</sup>。

- (3) 激しい疼痛(術後疼痛、癌性疼痛など)に対する鎮痛

静注と硬膜外投与の鎮痛効果の差については、議論のあるところである。

#### ① 静注

- a) 術後痛◆術後痛に対しては、初回投与量として1~2μg/kgを静注し、引き続き1~2μg/kg/hrで持続静注する<sup>5)</sup>。患者の年齢、症状に応じて適宜増減が必要である。患者自己調節鎮痛(PCA)を行う場合は、4~60μg/hrで持続投与を行い、痛みに応じて5~10分以上の間隔で7~50μg(10~20μgを用いることが多い)の単回投与を行う<sup>5)</sup>。海外では、術後痛に対しては持続投与を行わず、痛みに応じて単回投与を繰り返すことを推奨する意見もある<sup>14)</sup>。

- b) 癌性疼痛◆癌性疼痛に対して、経口モルヒネ製剤から切り替える場合は、1日量の1/300量から開始する<sup>15)</sup>。持続静注の維持量は、0.1~3.9mg/dayと個人差が大きいので、0.1~0.3mg/dayから開始し、投与量を滴定する必要がある<sup>16)</sup>。

#### ② 硬膜外投与

- a) 術後痛◆添付文書では、25~100μgを単回投与し、25~100μg/hrで持続投与するとあるが、本邦における臨床用量より明らかに多い。少なくとも初期投与量はより減量し、呼吸数など患者の臨床症状を観察しながら増減する。

- b) PCAによる鎮痛を行う場合◆0.5~1μg/kg/hrで持続投与を行い、適宜20~25μgの単回投与を行う<sup>5)</sup>。

#### ③ 脊髄くも膜下投与◆5~25μgを単回投与する<sup>13)</sup>。

- (4) 小児領域における使用法◆従来、本邦では乳児、小児への使用は禁忌であったが、これまでの国内外での知見<sup>17,18)</sup>と国内での医師主導治験により、小児への投与が追加承認され、添付文書が改訂された<sup>19,20)</sup>。ただし、添付文書中の重要な基本的注意に記載されているように、「(1) 必ず気道確保、呼吸管理等の蘇生設備の完備された場所で、厳重な管理の下に使用すること。特に全身麻酔時は麻酔医の管理の下で使用すること、(2) 呼吸管理が十分に行える麻酔時(麻酔の補助ならびに麻酔維持の目的)以外に使用しないこと」<sup>1,19)</sup>という注意事項の範囲で行い、一般病棟における鎮痛目的等で安易に使用すべきではない。

呼吸抑制に対するモニタリングは必須である。麻酔覚醒後の鎮痛薬として1μg/kgの少量投与でも、呼吸抑制がみられることがある。投与後は呼吸パターン、胸郭の動きの観察を怠ってはいけない<sup>21)</sup>。

通常、小児には下記用量を用いる。なお、患者の年齢、全身状況に応じて適宜増減する。

- ① 全身麻酔の導入時◆1~5μg/kgを緩徐に静注するか、またはブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。大量フェンタニル麻酔に用いる場合は、通常100μg/kgまで投与できる。

- ② 全身麻酔の維持◆1~5μg/kgを間欠的に静注するか、またはブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。

新生児から使用できるが、呼吸抑制に対する感受性は年齢により異なり、新生児や乳児の呼吸中枢は未熟である。低年齢では呼吸抑制の程度を観察しながら分割して低用量から開始する。投与量は年齢、体重、生理的状态、病的状態、他に併用する薬と手術と麻酔法によって変化する。

1~4μg/kgでは小児における気管挿管時の血行動態の反応を減少し、人工呼吸中のストレスを軽減する。1.5~3μg/kgは短く簡単な外科手技に用いられるが、呼吸抑制がみられる。5μg/kgでは大きな外科的刺激に対しても鎮痛効果があり、効果が4~6時間継続する。

- ③ 術後疼痛◆1~2μg/kgを緩徐に静注後、1~2μg/kg/hrで点滴静注する。呼吸のモニタリングを十分に行える体制が必要である。

※以下は、癌性疼痛や非癌性疼痛の除痛においてよく用いられる投与方法である。詳細は、「XI ペイン 3. オピオイド・オピオイド拮抗薬」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。

- (5) 貼付剤による鎮痛

- (6) バツカル錠、舌下錠による鎮痛



## 4) 注意点

## (1) 基本的注意点

- ①呼吸抑制を増強する可能性があるため、慢性肺疾患のある患者には注意を要する。
- ②徐脈を助長する可能性があるため、徐脈性不整脈のある患者には注意を要する。
- ③フェンタニル貼付剤は至適投与量の決定に時間を要するので、急性疼痛の鎮痛には適当ではない。

## (2) 禁忌

- ①フェンタニルまたは製剤の添加物に対し、過敏症の既往歴のある患者
- ②呼吸抑制を起こしやすい患者（頭部外傷、脳腫瘍等による昏睡状態のような呼吸抑制を増強する疾患）
- ③気管支喘息患者（気管支収縮が起こることがある）
- ④痙攣の既往のある患者（麻酔導入中に痙攣が起こることがある）

## (3) 副作用

- ①呼吸抑制◆強い呼吸抑制を伴うので、術直後にはこの作用が続くことがある。フェンタニルを大量投与した場合には適切な自発呼吸があることを確認し、回復室から退室するときには適切な自発呼吸が維持されていることを確認しておく。術後の呼吸抑制の発生にはナロキソン等のオピオイド拮抗薬は有効であるが、鎮痛作用も拮抗される。なお、過量投与となった場合、症状は一般的にはその薬理学的作用を拡大したものである。呼吸抑制の程度は個々の感受性により、呼吸数低下から無呼吸までである。酸素投与、呼吸補助または人工呼吸管理を行い、拮抗薬で安易に一時的な呼吸回復を図らない。
- ②徐脈と血圧低下◆迷走神経を介する徐脈を起こす。心拍数で心拍出量が規定される新生児では、血圧低下を生じないように抗コリン薬を投与しておくことが重要である。徐脈と洞停止はアトロピンの前投薬がなければ発生するが、アトロピンで拮抗される。血圧低下は心拍数低下の影響から、ときにみられることがあり、輸液により対処する。
- ③不整脈◆頻度はあきらかではないが、期外収縮、アトロピンの前投薬がない場合や、迷走神経刺激作用のある薬物と併用すると心停止を起こすこともある。
- ④筋硬直と換気困難◆静注直後に胸壁筋を含む筋硬直により症状発現することがある。次の方法で予防できる。
  - a) 緩徐な注入
  - b) ベンゾジアゼピン系薬物の前投薬
  - c) 筋弛緩薬の使用と人工呼吸
- ⑤嘔気・嘔吐◆徐脈とともに出現することもある。
- ⑥眩暈

## (4) 依存性◆大量のフェンタニルを長期間投与すると乳幼児にも依存性や耐性が生じる。

## (5) 他薬との相互作用

- ①中枢神経抑制剤（バルビツール酸系薬物、向精神薬、オピオイド）、吸入麻酔薬、その他中枢神経に作用するといわれる非選択的中枢神経抑制薬（たとえばアルコール）はフェンタニルの呼吸抑制作用を延長させる。
- ②MAO阻害剤との併用は相加的効果があり、中枢神経抑制作用が増強される。
- ③フェンタニルは、CYP3A4により迅速に代謝され高いクリアランスを持つ薬である。この酵素阻害薬を使用する場合には特別な注意深い観察が必要である。持続注入療法中では、フェンタニルの蓄積が起こり、作用延長や遅発性呼吸抑制が発生するリスクが高くなる。

## 5) 参考文献

- （本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：I：ランダム化比較試験，II-a：非ランダム化比較試験，II-b：コホート研究または症例対照研究，II-c：時系列研究または非対照実験研究，III：権威者の意見，記述疫学）
- 1) Bissonnette B, Dalens B : Pediatric anesthesia Principles & Method, New York/Toronto, McGraw-Hill, 2002, pp 259-265 (III)
  - 2) Robinson S, Gregory GA : Fentanyl-air-oxygen anesthesia for ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants. Anesth Analg 1981 ; 60 : 331-334 (II-c)
  - 3) Birmingham PK, Wheeler M, Suresh S, et al : Patient-Controlled Epidural Analgesia in children : Can they do it? Anesth Analg 2003 ; 96 : 686-691 (II-b)
  - 4) Gutstein HB, Akil H : Opioid analgesics. In Hardman JG, Limbird LE (eds) ; Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 10th ed, New York, McGraw-Hill, 2001, pp 569-619, p 1957(Table) (III)
  - 5) Peng PW, Sandler AN : A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. Anesthesiology 1999 ; 90 : 576-599 (III)
  - 6) 横山和子 : 脊椎麻酔. 診断と治療社 2000, pp 317-336 (III)
  - 7) Clotz MA, Nahata MC : Clinical uses of fentanyl, sufentanyl and alfentanyl. Clin Phar 1991 ; 10 : 581-593 (III)
  - 8) Gauntlett IS, Fisher DM, Hertzka RE : Pharmacokinetics of fentanyl in neonatal humans and lambs : Effect of age. Anesthesiology 1989 ; 69 : 683-687 (II-c)
  - 9) Singleton MA, Rosen JI, Fisher DM : Plasma concentrations of fentanyl in infants, children and adults. Can Anaesth Soc J 1987 ; 34 : 152 - 155 (II-b)

- 
- 10) Burrows FA : Physiologic dead space, venous admixture, and the arterial to end-tidal carbon dioxide difference in infants and children undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1989 ; 70 : 219 - 225 1
  - 11) Dahlgren N, Messeter K : Treatment of stress response to laryngoscopy and intubation with fentanyl. *Anaesthesia* 1981 ; 36 : 1022-1026 ( I ) 2
  - 12) MacEwan AI, Smith C, Dyar O, et al : Isoflurane minimum alveolar concentration reduction by fentanyl. *Anesthesiology* 1993 ; 78 : 864-869 ( I ) 3
  - 13) Bailey PL, Egan TD, Stanley TH : Intravenous opioid anesthetics. In Miller RD (eds) ; *Anesthesia*, 5th ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, pp 273-376 ( III ) 4
  - 14) Wu CL : Acute postoperative pain. In Miller RD (eds) ; *Miller's Anesthesia*, 6th ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005, pp 2729-2762 ( III ) 5
  - 15) Soares LGL, Martins M, Uchoa R : Intravenous fentanyl for cancer pain : a "fast titration" protocol for the emergency room. *J Pain Symptom Manage* 2003 ; 26 : 876-881 ( II-c ) 6
  - 16) Grond S, Zech D, Lehmann KA, et al : Transdermal fentanyl in the long-term treatment of cancer pain : a prospective study of 50 patients with advanced cancer of the gastrointestinal tract or the head and neck region. *Pain* 1997 ; 69 : 191-198 ( II-c ) 7
  - 17) フェンタニル(Sublimaze) 米国添付文書(Janssen-Cilag Ltd) ( III ) 8
  - 18) Motoyama EK, Davis PJ, *Anesthesia for Infants and Children* 6th ed, St Louis, Mosby-Year Book Inc., 1996, pp 170-176 ( III ) 9
  - 19) フェンタニル注射液「三共」添付文書(2007年8月改訂) ( III ) 10
  - 20) 宮坂勝之 : 医師主導治験とは ; 本邦で最初の医師主導治験 (フェンタニルケエン酸塩適応拡大) の経験から. *臨床麻酔* 2008 ; 32 : 589-605 11
  - 21) 宮坂勝之, 山下正夫(訳) : *小児麻酔マニュアル*(改訂第5版). 克誠堂出版, 2008, pp 198-204 12

13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51

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

(別名：塩酸ブピバカイン)

●V 局所麻酔薬の「ブピバカイン塩酸塩水和物」の頁へ

●IX 産科麻酔薬の「ブピバカイン塩酸塩水和物」の頁へ

**1) 薬理作用**

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

**(2) 薬効**

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

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

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

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

**2) 適応**

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

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

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

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

(3) 伝達麻酔 ◆ 0.25%製剤、0.5%製剤

**3) 用法**

(1) 脊髄くも膜下麻酔

**①用量**

a) 成人 ◆通常 1 回 10～20mg (0.5%製剤 2～4mL) を脊髄くも膜下腔に注入する。投与量は、年齢、身長、麻酔領域、穿刺部位に応じ適宜増減する。

b) 小児 ◆上腹部のレベルぐらゐまで麻酔域が必要な場合、新生児・乳児では 0.5～1.0mg/kg、小児では 0.3～0.4mg/kg を脊髄くも膜下腔に注入する。思春期以降では、これより減量する必要がある。

②製剤の比重と使用時の体位 ◆下肢の手術で等比重製剤を使用するときには、患側を上での側臥位で脊髄くも膜下麻酔を行う。また、高比重製剤を使用するときには患側を下での側臥位で脊髄くも膜下麻酔を行う。

(2) 硬膜外麻酔 (仙骨麻酔) ◆ブピバカインの最大投与量は、2mg/kg とされる<sup>1)</sup>。成人では、通常 1 回に 2mg/kg までを注入する。小児では最大量 2.5mg/kg まで、6カ月未満の児では最大量 1.25mg/kg までとする。持続投与する場合は、小児では、0.3mg/kg/hr が開始量で、一時的には 0.4mg/kg/hr まで増量可、新生児から 2カ月未満の児では、開始量 0.1mg/kg/hr、最大量 0.2～0.25mg/kg/hr までとする。

(3) 伝達麻酔 ◆成人では、上記の硬膜外麻酔 (仙骨麻酔) に準ずる。小児では最大量 2.5mg/kg まで、6カ月未満の児では最大量 1.25mg/kg までとする。

**4) 注意点**

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

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

- (3) 静脈内区域麻酔として使用しない◆ブピバカインによる局所静脈内麻酔での心停止および死亡症例が報告されている。循環系でブピバカインの血中濃度が中毒量に達したときは、心機能障害、中枢神経系障害を起こす可能性が高く、治療・蘇生が困難な場合がある。
- (4) 心毒性
- ①他の局所麻酔薬に比較して、中毒量に達したときは、心毒性、中枢神経毒性が強くあらわれることがある。
- ②ブピバカイン中毒に対して、脂肪乳剤を用いる対処法が、最近紹介されている。➡ VII 輸液・電解質液の「脂肪乳剤」の頁へ
- (5) 中毒◆乳児期前半までは血中 alpha1-acid glycoprotein 濃度が低く、遊離ブピバカイン分画が相対的に上昇し、中毒を起こしやすい。

## 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) Yaster M: Periatric pain management and sedation handbook, Mosby, St.Louis, 1997, p.65 (III)

## プロポフォール propofol

●Ⅲ 静脈関連薬の「プロポフォール」の頁へ ●Ⅸ 産科麻酔薬の「プロポフォール」の頁へ

### 1) 薬理作用

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

### (2) 薬効

催眠作用、鎮静作用、抗不安作用がある。鎮痛作用はない。

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

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

③ 心・血管系 ◆心拍出量の減少と体血管抵抗の低下を伴い、血圧は低下する。

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

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

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

### ⑤ その他

a) ヒスタミン遊離作用は認められない。まれではあるがアナフィラキシーの発症の報告がある。悪性高熱誘発作用はないとされる。脱分極性、非脱分極性の筋弛緩薬の作用を増強しない。

b) 低用量で制吐作用があり、術後の嘔気・嘔吐を抑制する。

### (3) 薬物動態

① プロポフォールの薬物動態は、3 コンパートメントモデルにより説明される。作用発現、作用持続時間ともに短く、分布半減期は 2~8 分である。ミダゾラム、チオペンタールと比較して context-sensitive half-time (持続静注の中止後、血中濃度が半分になる時間) は投与時間による影響が少ない。

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

### (4) 小児領域における薬物動態

① 4 歳から 12 歳までの小児に対して、プロポフォール 2.5 mg/kg の単回ボラス投与により薬物動態を調べた報告によると、薬物動態は 3 コンパートメントモデルで説明可能で、排泄半減期は 209 分、クリアランスは 40.4 mL/kg/min、中心分布容量は 0.6 L/kg であった<sup>6)</sup>。

② 1 歳から 12 歳までの小児に対して、コンピュータ制御による持続静注により血中濃度を測定した報告では、中央コンパートメントは 343 mL/kg と成人 (228 mL/kg) の約 1.5 倍であり、クリアランスは 34.3 mL/kg/min (成人では 27.4 mL/kg/min) であった<sup>7)</sup>。

③ 3~26 ヶ月の乳幼児 41 人に対してセボフルラン吸入による導入後、セボフルラン吸入を中止してレミフェンタニル 0.26  $\mu$ g/kg/min 投与下に、プロポフォールを 2.5 mg/kg ボラス投与に引き続き 8 mg/kg/hr の一定速度で平均 99 分間持続静注した研究で、ボラス投与 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<sup>8)</sup>。

④ 小児は成人と比較して中心分布容量が大きいため、小児の麻酔導入・維持に必要な体重あたりのプロポフォール投与量は成人よりも多量が必要となるが、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

## 2) 適応

### (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)

## 3) 使用法

プロポフォールの投与方法として通常投与方法以外に、ディプリフューザー TCI 機能を用いた投与方法があるが、小児では、薬物動態が異なるため使用できない。

## (1) 全身麻酔の導入

- ①小児では2~4 mg/kg のボラス投与で就眠が得られる。一般に低年齢であるほど就眠に必要な投与量が増加する(乳児:3.8 mg/kg, 10~16 歳:2.7 mg/kg)<sup>9)</sup>。
- ②新生児では、平均在胎週数27週、出生体重1,020g、平均日齢4の新生児に対する経鼻気管挿管において、プロポフォール2.5 mg/kg のボラス投与は、モルヒネ0.1 mg/kg、アトロピン0.01 mg/kg、サクシニルコリン2 mg/kg のボラス投与と比較して、導入・覚醒に要する時間を短縮でき、自発呼吸の温存により低酸素血症を低減できたとの報告がある<sup>10)</sup>。

## (2) 全身麻酔の維持 ◆プロポフォールには鎮痛作用がないため、疼痛を伴う手術や処置の全身麻酔維持には、区域麻酔、局所麻酔あるいはオピオイドをはじめとする鎮痛薬の全身投与などにより、別途適切に鎮痛を得る必要がある。

- ①乳児早期から3歳までの小児の全身麻酔維持においては、麻酔導入に3~5 mg/kg をボラス投与後、年齢ごとに表に示すようなステップダウン投与方法が提案されている〔レミフェンタニルとミバクリウムを使用した場合(ミバクリウムは本邦未承認)〕<sup>11)</sup>。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。

月齢・年齢	投与開始からの時間					
	0~10分	10~20分	20~30分	30~40分	40~60分	1時間以後
3カ月未満	25	20	15	10	5	2.5
3~6カ月	20	15	10	5	5	2.5
6~12カ月	15	10	5	5	5	2.5
1~3歳	12	9	6	6	6	6

投与量: mg/kg/hr

- ②3歳から11歳までの小児では、2.5 mg/kg のボラス投与後、最初の15分間に15 mg/kg/hr、次の15分間に13 mg/kg/hr、その後の30分間に11 mg/kg/hr、1時間後から2時間後までの1時間に10 mg/kg/hr、2時間後から4時間後は9 mg/kg/hr で投与すると、初期のプロポフォール血中濃度は高めとなるが、時間の経過とともに就眠濃度とされる3 μg/mL に収束する<sup>12)</sup>。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。
- ③早産児や生後1週間以内の正期産児はプロポフォールクリアランスが低く、反復投与や持続静注の際には蓄積が起りやすいと考えられるため、投与の是非を含めて慎重な判断が必要である<sup>13)</sup>。

## 4) 注意点

## (1) 基本的注意点

- ①原則として、全身麻酔時と同様に、あらかじめ絶食させておくこと。
- ②投与後に無呼吸と血圧低下があらわれることがあるため、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう準備しておくこと。
- ③麻酔開始より患者が完全に覚醒するまで、麻酔技術に熟練した医師が、専任で患者の全身状態を注意深く監視すること。
- ④投与中は気道を確保し、血圧の変動に注意して呼吸・循環に対する観察・対応を怠らないこと。
- ⑤投与中は、適切な麻酔または鎮静深度が得られるよう患者の循環動態を観察しながら、投与速度を調節すること。
- ⑥麻酔の深度は手術、検査に必要な最低の深さにとどめること。
- ⑦プロポフォール製剤は防腐剤を含んでおらず、また脂肪乳剤のため汚染されると細菌が増殖し、重篤な感染症が起こることがある。開封後は、無菌的に取り扱い直ちに使用を開始する。1アンプル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。
- ⑧ポリカーボネート製の三方活栓からプロポフォールを持続静注していた際に、三方活栓が破損したという報告がある。ポリカーボネートは脂肪乳剤により劣化しやすく、締め付ける際にクラックが生じる可能性があり、注意が必要である。また、可能であれば脂肪乳剤対応の三方活栓を使用する。
- ⑨注入時に血管痛があり、麻酔導入に使用する際は何かの対策が望まれる。血管痛を軽減するには、太い静脈を使用すること、手背静脈を避けること、溶媒に長鎖脂肪乳剤と中鎖脂肪乳剤を混合したものを使用すること、レミフェンタニルやフェンタニルなどのオピオイドの前投与、リドカイン(0.5~1 mg/kg)の前投与や混合注入、リドカイン貼付剤の使用、ケタミン(0.2~0.5 mg/kg)の前投与、プロポフォールの冷却などが報告されており、一定の効果があるとされるが単独で完全な方法はない。プロポフォール製剤へのリドカインの混合注入は、プロポフォールの乳剤の安定性を損なって乳剤の粒子径が増大し、脂肪塞栓の危険性があることが報告されている<sup>14)</sup>。

## (2) 禁忌

①本薬または本薬の成分(ダイズ油,卵黄レシチンなど)に対し過敏症の既往歴のある患者◆本剤の投与により過敏症状を呈した患者では,再投与により症状が再発することがある。また本剤の添加剤と組成が類似の静注脂肪輸液に過敏症の既往歴のある患者にも投与しない。

②小児への長期大量投与

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

## (4) 副作用

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

②プロポフォールはアルキルフェノールに分類され,フェノール核とジイソプロピル基を有している。フェノール核は化粧品に,ジイソプロピル基は皮膚科薬物に多く含まれており,これらの物質に感作されているとアナフィラキシー様症状を起こす可能性がある。また,卵アレルギー患者でアナフィラキシーショックを呈したという報告がある。一方で卵アレルギー患者にはプロポフォールは安全に使用できるとい報告もある<sup>15)</sup>。

③徐脈性不整脈の報告は散見され,その機序として交感神経系の抑制が考えられている<sup>16)</sup>。必要に応じてアトロピンが使用できるよう準備しておくことが望ましい。

④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。

⑤小児への本剤投与が概ね24時間を超過する場合は,通常のモニタリングに加えて,V1-3の前胸部誘導モニタリング(PRIS発症時に高率に認められるBrugada型ST上昇<sup>20)</sup>を検出するため)あるいは12誘導心電図モニタリング,動脈血液ガス分析(電解質を含む),血中乳酸値,中性脂肪値,血中クレアチニンホスホキナーゼ(CPK)値<sup>21)</sup>,腎および肝機能値,血中・尿中ミオグロビン値等を定期的に測定・評価し,PRISの早期徴候を見逃さない対策が必須である。本剤の長時間投与では本剤の投与速度を4mg/kg/hr以下に制限し,適切な糖負荷(6-8mg/kg/min)<sup>22)</sup>をはかる。小児への本剤投与は投与速度にかかわらず最長でも48時間を超えるべきでない。

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>。

## 5) 参考文献

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

- 1) 小田切徹太郎:麻酔薬の作用機序。麻酔2007;56増刊:S1-S5(Ⅲ)
- 2) Walder B, Tramer MR, Seck M: Seizure-like phenomena and propofol. Neurology 2002; 58: 1327-1332(Ⅲ)
- 3) 朝日丈尚, 増田 明, 伊藤祐輔, 他:プロポフォール麻酔における尿中尿酸排泄。臨床麻酔1997;21:209-211(Ⅱ-c)
- 4) Servin F, Cockshott ID, Farinti R, et al: Pharmacokinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis. Br J Anaesth 1990; 65: 177-183(Ⅱ-b)
- 5) Ickx B, Cockshott ID, Barvais L, et al: Propofol infusion for induction and maintenance of anaesthesia in patients with end-stage renal disease. Br J Anaesth 1998; 81: 854-860(Ⅱ-b)
- 6) Jones RDM, Chan K, Andrew LJ: Pharmacokinetics of propofol in children. Br J Anaesth 1990; 65: 661-667(Ⅱ-c)
- 7) Marsh B, White M, Morton N, et al: Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. Br J Anaesth 1991; 67: 41-48.(Ⅱ-c)
- 8) Seplúveda P, Cortínez LI, Sáez C, et al: Performance evaluation of paediatric propofol pharmacokinetic models in healthy young children. Br J Anaesth 2011; 107: 593-600(Ⅱ-c)
- 9) Westrin P: The induction dose of propofol in infants 1-6 months of age and in children 10-16 years of age. Anesthesiology 1991; 74: 455-458(Ⅱ-c)
- 10) Ghanta S, Abdel-Latif ME, Lui K, et al: Propofol compared with the morphine, atropine, and suxamethonium regimen as induction agents for neonatal endotracheal intubation: A randomized, controlled trial. Pediatrics 2007; 119: e1248-e1255(Ⅰ)
- 11) Steur RJ, Perez RS, De Lange JJ: Dosage scheme for propofol in children under 3 years of age. Paediatr Anaesth 2004; 14: 462-467(Ⅱ-c)

12) McFarlan CS, Anderson BJ, Short TG : The use of propofol infusions in paediatric anaesthesia : a practical guide. Paediatr Anaesth 1999 ; 9 : 209-216 (II-c)	1
13) Allegaert K, Peeters MY, Vervesselt R, et al : Inter-individual variability in propofol pharmacokinetics in preterm and term neonates. Br J Anaesth 2007 ; 99 : 864-870 (II-c)	2
14) 櫻井行一, 館岡一芳, 河本瑞穂, 他 : リドカイン混合によるプロポフォールの性状変化の検討. 日臨麻会誌 2004 ; 24 : 177-181 (基礎研究)	3
15) Murphy A, Student M, Campbell DE, et al : Allergic reactions to propofol in egg-allergic children. Anesth Analg 2011 ; 113 : 140-144(II-b)	4
16) Deutschman DS, Harris AP, Fleisher LA : Changes in heart rate variability under propofol anesthesia. A possible explanation for propofol-induced bradycardia. Anesth Analg 1994 ; 79 : 373-377 (I)	5
17) Bray RJ : Propofol infusion syndrome in children. Paediatr Anaesth 1998 ; 8 : 491-499 (総説)	6
18) Vasile B, Rasulo F, Candiani, Latronico N: The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. Intensive Care Med 2003; 29: 1417-1425 (総説)	7
19) 佐藤美菜子, 岡崎 薫 : Propofol Infusion Syndrome (PRIS). 臨床麻酔 30 ; 2006 : 669-680 (総説)	8
20) Vernooy K, Delhaas T, Cremer OL, et al: Electrocardiographic changes predicting sudden death in propofol-related infusion syndrome. Heart Rhythm 3; 2006: 131-137 (II-c)	9
21) Schroeppel TJ, Fabian TC, Clement LP, et al: Propofol infusion syndrome: A lethal condition in critically injured patients eliminated by a simple screening protocol. Injury 45; 2014: 245-249 (II-b)	10
22) Wolf A, Weir P, Segar P, et al: Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. Lancet 357; 2001: 606-607 (III)	11
23) Culp KE, Augoustides JG, Ochroch AE, et al: Clinical Management of Cardiogenic Shock Associated with Prolonged Propofol Infusion. Anesth Analg 99; 2004: 221-226 (III)	12
24) Levin PD, Levin V, Weissman C, et al: Therapeutic plasma exchange as treatment for propofol infusion syndrome. J Clin Apher; 2015; doi: 10.1002/jca.21376. (III)	13
	14
	15
	16
	17
	18
	19
	20
	21
	22
	23
	24
	25
	26
	27
	28
	29
	30
	31
	32
	33
	34
	35
	36
	37
	38
	39
	40
	41
	42
	43
	44
	45
	46
	47
	48
	49
	50
	51



# ブロマゼパム bromazepam

● I 催眠鎮静薬の「ブロマゼパム」の頁へ

## 1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆ GABA ニューロンのシナプス後膜に存在するベンゾジアゼピン受容体にアゴニストとして高い親和性で結合し、GABA 親和性を増大させることにより、GABA ニューロンの作用を特異的に増強すると考えられている<sup>1)</sup>。

### (2) 薬効

① 抗不安作用 ◆ 本薬をマウスやラットに経口投与した場合、ジアゼパムと比較して静穏作用および抗不安作用は約 5 倍である<sup>2)</sup>。また、本薬を健康成人に経口投与して、二重盲検試験によりジアゼパムと比較した場合、ジアゼパムに認められない mood elevating effect および beneficial effect (気分が落ち着いた、集中できるようになった、気分が大きくなったなど)が認められる<sup>3)</sup>。

② 抗痙攣作用 ◆ 本薬を経口投与した場合、抗痙攣作用はジアゼパムと比較して約 2 倍である<sup>2)</sup>。

③ 睡眠麻酔増強作用 ◆ 本薬を経口投与した場合、催眠作用はジアゼパムと比較して約 2 倍である<sup>2)</sup>。チオペンタールナトリウム麻酔に対して経口投与と同程度の睡眠麻酔増強作用を示し、ジアゼパムの直腸内投与よりも約 2.5 倍強い作用を示す。また、本薬の直腸内投与はエーテル麻酔に対して経口投与よりも約 3 倍強い作用を示す<sup>4)</sup>。

④ 鎮痛作用 ◆ 本薬を直腸内投与した場合、経口投与とほぼ同程度の鎮痛効果を示すが、作用時間は直腸内投与で長い。また、両投与経路ともモルヒネおよびペンタゾシンとの併用により鎮痛作用の増強が認められる<sup>4)</sup>。

⑤ 筋弛緩作用 ◆ 本薬を経口投与した場合、ジアゼパムと比較して筋弛緩作用は約 2 倍である<sup>2)</sup>。本薬を直腸内投与した場合、筋弛緩作用は経口投与よりも強い。また、ジアゼパムの直腸内投与と比較して約 3.6 倍の作用が認められている<sup>4)</sup>。

### (3) 薬物動態

① 健康成人に 5~12 mg を単回経口投与した場合、未変化体の血中濃度は投与後 1 時間で最高に達し、72 時間以内に 70~80% が尿中に排泄され、その大部分は肝臓での代謝産物、3-ヒドロキシブロマゼパムおよび 2-(2-アミノ-5-プロモ-3-ヒドロキシベンゾイル)ピリジンである<sup>5,6)</sup>。これらはグルクロン酸抱合体として代謝される<sup>7)</sup>。血中濃度は 88 ng/mL で、血中濃度半減期は約 8~20 時間である<sup>8,9)</sup>。なお、代謝産物には薬理学的活性はほとんどない。

② 約 70% は血漿蛋白と結合し、分布容量は 50 L、クリアランスは 40 mL/min である。

③ 成人では年齢を経るに従いクリアランスが低下する<sup>7,8)</sup>。

④ 健康成人に 3 mg 坐剤を投与した場合、投与後約 3 時間で最高血中濃度に達し、5 mg 錠剤とほぼ同等の生物学的利用率を示す<sup>7)</sup>。

## 2) 適応

### (1) 麻酔前投薬

### (2) 神経症の強迫・恐怖不安

### (3) 心身症(高血圧症, 消化器疾患, 自律神経失調症)の身体症候および不安・緊張・抑鬱睡眠障害

## 3) 用法

### (1) 小児における投与方法

① 麻酔前投薬には、最近用いられることは少なくなっている。

② 抗不安薬や抗痙攣薬としての使用は、ジアゼパム坐薬の登場後、少なくなっている。

③ ブロマゼパムは、鎮静作用がジアゼパムよりも強いという報告がある<sup>9)</sup>。

④ 小児麻酔前投薬(坐薬)として、5 歳以上では良好な鎮静を得られているという報告がある<sup>10)</sup>。

⑤ 神原らによると、特に 4 歳未満の患児ではブロマゼパム坐薬より、ミダゾラムシロップ(市販されていない)の方が、鎮静効果が優れていると結論づけている<sup>11)</sup>。

### (2) 外用

① 坐薬は 3mg 製剤しかないので調節性に乏しいが、1~3 歳児群と 4~6 歳児群(いずれも体重分布は不記載)との麻酔導入の円滑さの比較結果から、4~6 歳児には 3mg が至適量であり、1~3 歳の幼児前期では増量が必要であると推察される<sup>12)</sup>。

② 下山らは 0.2~0.4mg/kg を投与しているが<sup>10)</sup>、実際は患者の年齢、体格、性格などを加味して投与量を増減する必要があるだろう。

## 4) 注意点

### (1) 基本的注意点

① 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがある。

② 薬物相互作用

a) アルコール・中枢神経抑制剤(フェノチアジン誘導体・バルビツール酸誘導体・鎮痛薬・麻酔薬等) ◆ともに中枢神経抑制作用

を有するため、相互に作用を増強することがある。

- b)モノアミン酸化酵素阻害薬◆機序は不明であるが、クロルジアゼポキシドで舞蹈病が発現したとの報告がある。
- c)シメチジン◆本薬の中樞神経抑制作用が増強されることがある。
- d)フルボキサミンマレイン酸塩◆肝臓で酸化的に代謝される本薬の代謝を阻害し、血中濃度を上昇、血中半減期を延長し、またはAUCを増加させる。このため本薬の用量を減量するなど、注意して投与する。

## (2) 禁忌

- ①本薬の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ②急性狭隅角緑内障の患者
- ③重症筋無力症の患者

## (3) 副作用

- ①薬物依存性(大量連用)
- ②痙攣発作、譫妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想などの退薬症状(大量投与または連用後に急激な減少または投与中断時)◆観察を十分に行い、用量を超えないように慎重に投与する。
- ③刺激興奮・錯乱(精神分裂病などの精神障害者)

## (4) その他

- ①小児では、術後鎮静が残る傾向があるので、日帰り手術では帰宅時の判定を慎重に行う必要がある。
- ②循環器障害、肝障害、腎障害、中等度または重篤な呼吸障害のある患者、脳に器質的障害のある患者、衰弱患者に投与する場合は少量から投与を開始するなど慎重に投与する。

## 5) 参考文献

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

- 1) 岡田敏一：ベンゾジアゼピンセプター。神経精神薬理 1980；2：5-16 (II-a)
- 2) 植木昭和，小川暢也，五味田裕，他：Bromazepam(Ro5-3350)の行動薬理学的研究。医学研究 1973；43：41-58 (II-a)
- 3) 中野重行，小川暢也，河津雄介，他：抗不安剤の Human Pharmacological Study—二重盲検法による Bromazepam, Diazepam, Placebo の比較。精神身体医学 1973；13：111-118 (I)
- 4) 笠間俊男，藤井祐一，会田陽子，他：Bromazepam 坐薬の薬理作用—特に経口投与との比較—。日薬理誌 1983；81：149-165 (II-a)
- 5) 沢田英夫，原 明，矢野博子，他：ヒトにおける Bromazepam の血中濃度推移と尿中排泄について。岐阜大医紀 1973；21：248-259 (II-c)
- 6) Kaplan SA, Jack ML, Weinfeld RE, et al : Biopharmaceutical and clinical pharmacokinetic profile of bromazepam. J Pharmacokinet Biopharm 1976；4：1-16 (II-c)
- 7) 笠間俊男，日浦 満，中井美枝子，他：健康人における Bromazepam 坐薬の生体内動態。基礎と臨床 1983；17：1049-1055 (I)
- 8) Ochs HR, Greenblatt DJ, Friedman H, et al : Bromazepam pharmacokinetics : Influence of age, gender, oral contraceptives, cimetidine, and propranolol. Clin Pharmacol Ther 1987；41：562-570 (II-c)
- 9) Fontaine R, Annable L, Chouinard G, et al. Bromazepam and diazepam in generalized anxiety : a placebo controlled study with measurement of drug plasma concentrations. J Clin Psychopharmacol 1983；3：80-87
- 10) 下山恵美，水口公信，萬 伸子：小児前投薬。麻酔 1995；39：64-69
- 11) 神原紀子，北村征治，谷口晃啓，他：小児におけるミダゾラムシロップの麻酔前投薬鎮静効果。麻酔 1995；44：1707-1711 (ただし本文に誤植と思われるブロマゼパム平均投与量が掲載されているので注意されたい)
- 12) 笠羽敏治，野々上忠彦，柳谷忠雄，他：坐薬投与の有無による小児麻酔導入の円滑さの比較。麻酔 1991；40：552-556

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

●VI 筋弛緩薬・拮抗薬の「ベクロニウム臭化物」の頁へ

●IX 産科麻酔薬の「ベクロニウム臭化物」の頁へ

### 1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆ 正常の筋肉は、アセチルコリン分子が神経筋接合部位に存在する Ach 受容体に結合して収縮する。アセチルコリン受容体は 5 つのサブユニットから構成され、成熟した受容体は 2 箇所 Ach やベクロニウムに親和性が高い部分が存在する。この受容体は毎分生産され、その寿命は 1~2 週間である<sup>1)</sup>。筋収縮の阻害には、受容体の 75% がベクロニウムで占拠される必要がある。ベクロニウムは Ach と競合し、正常の収縮を阻害する。

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

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

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

(2) 薬効 ◆ 骨格筋の筋弛緩作用を持つ。

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

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

(3) 薬物動態 ◆ ベクロニウムは、臨床的には短時間作用性であるが、比較的長い半減期を持っている。有効時間が中程度であるのは、効果器部位から肝など他部位へ再分布するのが早いからである。ベクロニウムは 30~40% の代謝産物に中程度の筋弛緩作用がある。以上のことから、ベクロニウムを大量に投与した場合は回復に長時間を要する。30% 程度が代謝されずに尿中に排泄される。肝不全や腎不全の患児では筋弛緩作用が遷延する。

(4) 小児領域における薬物動態

① ベクロニウムには、迷走神経遮断作用も交感神経節遮断作用もほとんどなく、心血管系にも影響はない。有効量は 1~10 歳の小児に比べて新生児や乳児では 40%、学童では 30% 小さい値となる。また、吸入麻酔薬によって有効量は減少する。例えば、ハロタンによって 30%、イソフルランにより 40%、セボフルランにより 60% も小さくなる<sup>4,5)</sup>。薬効の報告が一定でないのは、筋弛緩の計測方法や併用した麻酔方法がそれぞれ異なるからでもあるが、これまで小児をひとまとめにして議論していたことも原因である。最近の薬物力学や薬物動態学によって各年齢層のベクロニウムに対する感受性の違いがより細かく明らかになってきた。

② 新生児では生後 2 カ月まで神経筋結合部は未熟である。そのため、少量のベクロニウムで筋弛緩される。この神経筋結合部の成熟は、生後の年齢に比例し、受胎後の年齢に比例するわけではない。

③ 赤筋 (遅筋) は白筋 (速筋) よりも、少量のベクロニウムで筋弛緩がえられる。横隔膜で赤筋の占める割合は、37 週未満で出生した未熟児では 10% であるが、満期産の新生児では 25%、2 歳以上の幼児では 55% である。それゆえ、新生児の方がベクロニウムは多く必要である。横隔膜では四肢の筋に比較して白筋の割合が多いため、これを麻痺させるために必要なベクロニウムは上肢の筋を麻痺させる量のほぼ 2 倍必要である。同様に、筋力回復は四肢よりも横隔膜の方が早い。

④ ベクロニウムが分布する細胞外液量は、新生児では体重の 40% であるが、1 歳児以上では 22% となる。すなわち、新生児では 1 歳児以上に比較してベクロニウムの初期投与必要量は多い。

⑤ 体重に占める筋肉量の割合は、1 歳までは一旦減少し、その後増加する。新たに作られた筋組織には新しいアセチルコリン受容体が大量に存在し、新しいアセチルコリン受容体にはベクロニウムが効きにくいいため、成長期の小児は多量のベクロニウムが必要である。成人では、体重に占める脂肪の割合が増加し、筋組織の割合が減少するから、ベクロニウムは少量でよい。

⑥ ベクロニウムの必要量は、併用する麻酔薬、神経筋接合部の成熟度、赤筋と白筋の割合、細胞外液量の割合、筋肉量の割合、肝機能などの組合せに応じて、総合的に判断する必要がある。その結果、概略として新生児は成人と同様の使用量であるが、小児 (目安としての年齢: 1~10 歳) は成人より必要量が多いと考えられる。

## 2) 適 応

### (1) 麻酔時の筋弛緩, 気管挿管時の筋弛緩

ベクロニウムの使用目的は, 気管挿管を容易にすること, 手術中の体動を予防すること, および, 外科的処置を容易にすることの3つである。そして, 手術終了時には患児が自発呼吸を必要とされる前に神経筋接合部の働きが完全に回復していることが必須である。

## 3) 使用法

### (1) 用 量

① 亜酸化窒素とオピオイドを使用した全身麻酔時に ED<sub>95</sub> に必要なベクロニウムの投与量 (平均値±標準偏差) は, 乳児では 47±10 μg/kg, 小児 (1~10 歳) では 81±12 μg/kg, 成人では 43 μg/kg であった<sup>6,7)</sup>。また, 神経筋接合部を 50% 遮断するためのベクロニウムの血漿濃度は, それぞれ, 57±18 ng/mL, 110±28 ng/mL, 94±34 ng/mL であった<sup>8)</sup>。

② ベクロニウムの初期投与量は 100 μg/kg である。これは, 小児 (1~10 歳) にもみ適応されるべきで, 新生児・乳児では 70 μg/kg に減量すべきである。効果発現時間は, ハロタン麻酔時に 70 μg/kg 投与した場合, 乳児では 1.5±0.6 分で, 学童では 2.4±1.4 分であった<sup>9)</sup>。これはスキサメニウムの 2 倍の時間である。

③ ベクロニウムの維持量は, 小児 (154 μg/kg/hr) に比較して, 新生児・乳児ではその 40% (62 μg/kg/hr), 学童では 60% (89 μg/kg/hr) の投与量でよい<sup>10)</sup>。それぞれのばらつきは, 年齢に無関係に 26% であったが, 最小必要量は 37 μg/kg/hr で, 最大投与量は 270 μg/kg/hr であったことから, 症例ごとに維持量を予測することは困難である。また, ハロタンやイソフルランは維持投与量をそれぞれ 25%, 40% 減少させる<sup>11)</sup>。小児にベクロニウムを 100 μg/kg 投与したあと, 最初の追加投与は通常 20 分以内に必要となる。初期量の 1/3 を追加投与した場合, その後 10~15 分間隔で追加投与を必要とする。一方, 新生児と乳児では, 初期投与量として 70 μg/kg 投与後, 30~40 分後に追加投与が必要になり, 1/3 を追加投与するとその後, 20~30 分間隔で追加投与を必要とする<sup>12)</sup>。吸入麻酔薬を使用しているならば, 投与量はもっと少なくて済む。

### (2) その他

① ベクロニウムは乳児に投与すると, その回復に, 小児に投与した場合の 2 倍の時間が必要である。それは, 作用時間も回復時間も長いからである。ベクロニウムは, 小児では短時間作用性の早期回復の薬物であるが, 新生児・乳児では長期作用性で回復に時間を要する薬物である。

② ベクロニウムの分布容量は乳児では大きく (357±70 mL/kg), 小児では小さい (204±116 mL/kg)。一方, 血漿クリアランスには差がない (それぞれ 5.6±1.0 mL/kg/min, 5.9±2.4 mL/kg/min)<sup>8)</sup>。ゆえに, ベクロニウムの有効時間は乳児期で 66 分, 小児期 (1~10 歳) では 34 分である。

③ 心筋は洞細胞の調律に従って収縮するので, 直接ベクロニウムがこれを阻害することはない。しかし, アセチルコリンは副交感神経の伝達物質でもあるため, この濃度が高くなると副交感神経優位の状態を惹起するので, ネオスチグミン等のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬によるリバースを行うときに徐脈の予防目的でアトロピン等を投与する際, その量や時期に配慮が必要である。

④ 溶解後は速やかに使用する。チオペンタールやチアミラール等の塩基性薬剤と混合すると沈殿を生じるので, 注入時に混合しない。

## 4) 注意点

### (1) 基本的注意点

① 本薬は呼吸抑制を起こすので, 自発呼吸が回復するまで人工呼吸を行う。

② 本薬の筋弛緩効果を拮抗させるためには, 抗コリンエステラーゼ薬およびアトロピンを静注する。この場合, 筋弛緩モニターによる回復あるいは自発呼吸の発現を確認した後に投与する。

③ スキサメニウムで過去のアナフィラキシー反応が生じた患児では, ベクロニウムによっても同様にアナフィラキシー反応が生じる可能性があるので注意する。

④ 筋弛緩効果の残存による呼吸抑制, 誤嚥等の合併症の防止のため, 患児の筋弛緩が十分回復したことを確認した後に抜管する。

⑤ 重症筋無力症は正常なアセチルコリンが減少した状態と考えられるので, できればベクロニウムは使用しない方がよい。やむをえず必要な場合は, 短時間作用性オピオイドや揮発性麻酔薬, 局所麻酔薬などで十分に鎮痛する麻酔をし, ベクロニウムの使用量を極力減らす。

⑥ 筋ジストロフィーは, 筋肉量が極端に少ない状態と考えられ, ベクロニウムを使用しなくても手術できることが多い。

⑦ 運動ニューロン疾患は, 筋肉がいわゆる廃用性萎縮に陥っていると考えられ, ベクロニウムの必要量は少ない。

⑧ 周期性四肢麻痺では, 筋の脱分極および再分極の異常であるから, ベクロニウムの必要量は少ない。

⑨ ダウン症は, 特に乳児期にて筋力が弱く, いわゆるフロッピーインファントと呼ばれ, ベクロニウムは不要であることが多い。

⑩ 脳性麻痺でも筋肉量は少ないが, 咬筋など痙性麻痺をきたしている部位では筋力が発達している場合があり, 挿管時にはベクロニウムを必要とする場合も多い。一般に姿勢の異常や筋の硬直や痙縮から挿管困難を予測する傾向がみられるが, 気道については基本的に自ずと換気が確保される姿勢であることが多いので, 頸椎が拘縮していなければ筋弛緩により容易に喉頭展開されることが多い。術前診察にて関節拘縮の有無を診断しておく必要がある。側湾や骨盤の傾きおよび四肢の屈曲に関しては, 無理に伸ば

すと骨折することがあるから、筋弛緩後も褥創に注意して枕や緩衝材を用いて自然な体位をとって手術する工夫をする。

⑪抗痙攣薬投与と症例におけるベクロニウム使用には注意が必要である。添付文書では、術中にフェニトインを投与する場合にはベクロニウムの作用が延長し、長期間にわたりフェニトインが投与されていた症例にベクロニウムを使用するとその作用が短縮するとの記載がある。フェニトインが抗痙攣薬として筋収縮を抑制する薬物とみなした場合にこれと併用すると筋弛緩作用が延長すると考えられる一方、フェニトインが長期投与されていた場合はこれを代謝する酵素がベクロニウムをも代謝してその作用が短縮されるとも考えられるが機序の詳細は不明である。筋弛緩モニターの使用によって症例ごとに滴定しながら使用することが推奨される。

## (2) 相互作用

①筋弛緩薬間の相互作用<sup>13)</sup> ◆スキサメトニウムと本薬を併用すると、通常は両者の筋弛緩作用は拮抗する。例えば、スキサメトニウムの筋攣縮の予防のために、ベクロニウムを少量前投与した後、スキサメトニウムを投与するとその作用が減弱する。一方、挿管量のスキサメトニウム投与してその効果が消失した直後にベクロニウムを投与すると、逆にベクロニウムの筋弛緩作用が増強する。

したがって、手術の終了間際に一時的にベクロニウムの筋弛緩効果を増強したい場合、ベクロニウムの筋弛緩作用が残っている時点でスキサメトニウムを追加することは、両者の相互作用やその後投与する抗コリンエステラーゼ薬の効果の予測がつきにくい。一般的に勧められない。

挿管時に使用するような比較的大量のベクロニウムを、0.01 mg/kg 程度の少量を前投与した後、3~4 分後に残量を投与するように分割投与すると、その作用発現時間は短縮する (priming principle)。これは、前投与により明らかな筋弛緩を伴わずに神経筋接合部の安全閾が減少するためであると推定されている。

バンクロニウムのような非脱分極性筋弛緩薬とベクロニウムを併用すると、薬力学的には筋弛緩作用が相加的に作用する。しかし、作用持続時間の長いバンクロニウムを投与していた後にベクロニウムの追加投与量を投与すると、ベクロニウム本来の作用持続時間よりも延長し、逆にベクロニウムの後にバンクロニウムを追加投与すると、その持続時間が短縮する。これは、追加投与時の神経筋接合部におけるニコチン受容体の大部分がすでに前の薬物で占拠されているため、新たに追加した薬物よりも残存している薬物の作用持続時間をより強く反映した薬物動態学的な相互作用の結果であると思われる。

②ベクロニウムの筋弛緩作用に影響を及ぼす薬物・因子

a) 吸入麻酔薬 (主としてニコチン受容体に抑制的に作用して薬力学的に増強)

b) 局所麻酔薬 (神経終末からのアセチルコリン分泌を抑制および運動終板の興奮性を抑制して薬力学的に増強、硬膜外腔投与でも増強作用が報告)

c) 抗生物質 (ペニシリン系およびセファロスポリン系以外の薬物で薬力学的に増強、アミノグリコシド系薬物では神経終末からのアセチルコリン分泌を抑制)

d) 低体温 (ベクロニウムのクリアランスを低下させて、薬物動態学的に増強、薬力学的には不明)

e) マグネシウム製剤 (神経終末からのアセチルコリン分泌を抑制し、薬力学的に増強)

f) 抗痙攣薬 (カルマゼピン、フェニトイン長期服用でベクロニウムのクリアランスを上昇させて薬物動態学的に減弱)

g) 高体温 (ベクロニウムのクリアランスを上昇させて、薬物動態学的に減弱)

h) その他、リチウム塩製剤、フロセミド、キニジン等の抗不整脈薬、アシドーシス、低カリウム血症等でも薬力学的に増強することが報告されている。

## (3) 禁忌

①本薬の成分や臭化物に対して過敏症の既往歴のある患者

②人工呼吸の準備をしてから使用すること

③患児が無意識の状態で使用すること

## (4) 副作用

①ベクロニウムには、迷走神経遮断作用や交感神経節遮断作用がほとんどなく、心血管系への直接作用は考慮しなくてよい。

②麻酔関連薬物で、アナフィラキシー様症状を生じる確率が最も高い薬物は、筋弛緩薬であることは留意すべきである。

(5) 肝腎疾患患者 ◆ベクロニウムは、おもに胆汁中に排泄されるため、肝臓疾患でクリアランスが低下し、作用持続時間が延長する<sup>14)</sup>。当初、腎疾患では影響を受けないと思われていたが、一定量以上を投与後に腎不全患者ではクリアランスおよび排泄半減期が延長することが示された<sup>15)</sup>。また、肝腎疾患患者では分布容量が増加していることが多く、初回投与量の作用が減弱することもある。

(6) ICU における長期使用に伴う遷延性筋麻痺 ◆ICU での呼吸管理に、ベクロニウムを 2 日間以上投与された患者の 70% で長期にわたる筋麻痺が認められた。特に喘息重積発作患者でステロイドの大量投与を受けた患者や腎不全患者で頻度が高かった。また、腎不全患者の場合、3 $\alpha$ -脱アセチル体の増加が筋麻痺の原因であるとする報告もある<sup>16)</sup>。

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

## 5) 参考文献

- (本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：Ⅰ：ランダム化比較試験、Ⅱ-a：非ランダム化比較試験、Ⅱ-b：コホート研究または症例対照研究、Ⅱ-c：時系列研究または非対照実験研究、Ⅲ：権威者の意見、記述疫学)
- 1) Meretoja OA : Muscle relaxants in children. In Bissonnette B, Dalens B (eds) ; Pediatric Anesthesia Principles & Practice, New York, McGraw-Hill, 2002, pp278-302 (総説)
  - 2) Bowman WC : Neuromuscular block. Br J Pharmacol 2006, 147 : S277-S286 (Ⅲ)
  - 3) 鈴木 太, 田井光輝, 勝又徳一, 他 : ベクロニウムブロマイドの臨床使用—多施設における協同研究の成績—. 麻酔 1986, 35 : 100-113 (Ⅱ-a)
  - 4) Taivainen T, Meretoja OA : The neuromuscular blocking effects of vecuronium during sevoflurane, halothane and balanced anaesthesia in children. Anaesthesia 1995 ; 50 : 1046-1049 (Ⅰ)
  - 5) Pittet JF, Melis A, Rouge JC, et al : Effect of volatile anesthetics on vecuronium-induced neuromuscular block in children. Anesth Analg 1990 ; 70 : 248-252 (Ⅱ-a)
  - 6) Meretoja OA, Wirtavuori K, Neuvonen PJ : Age-dependence of the dose-response curve of vecuronium in pediatric patients during balanced anaesthesia. Anesth Analg 1988 ; 67 : 21-26 (Ⅱ-a)
  - 7) Shanks CA : Pharmacokinetics of the nondepolarizing neuro-muscular relaxants applied to calculation of bolus and infusion dosage regimens. Anesthesiology 1986 ; 64 : 72-86 (Ⅱ-b)
  - 8) Fisher DM, Castagnoli K, Miller RD : Vecuronium kinetics and dynamics in anesthetized infants and children. Clin Pharmacol Ther 1985 ; 37 : 402-406 (Ⅱ-c)
  - 9) Fisher DM, Miller RD : Neuromuscular effects of vecuronium (ORG NC45) in infants and children during N<sub>2</sub>O, halothane anaesthesia. Anesthesiology 1983 ; 58 : 519-523 (Ⅱ-c)
  - 10) Meretoja OA : Vecuronium infusion requirements in pediatric patients during fentanyl-N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> anaesthesia. Anesth Analg 1989 ; 68 : 20-24 (Ⅱ-b)
  - 11) Woelfel SK, Dong ML, Brandom BW, et al : Vecuronium infusion requirements in children during halothane-narcotic-nitrous oxide, isoflurane-narcotic-nitrous oxide, and narcotic-nitrous oxide anaesthesia. Anesth Analg 1991 ; 73 : 33-38 (Ⅱ-c)
  - 12) Meretoja OA : Is vecuronium a long-acting neuromuscular blocking agent in neonates and infants? Br J Anaesth 1989 ; 62 : 184-187 (Ⅱ-b)
  - 13) 小野和身, 太田吉夫, 平川方久 : 筋弛緩薬の相互作用. 臨床麻酔 1995, 19 : 1875-1584 (Ⅱ-a, Ⅲ)
  - 14) Lebrault C, Berger JL, D'Hollander AA, et al : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium(ORG NC45) in patients with cirrhosis. Anesthesiology 1985, 62 : 601-605 (Ⅱ-a)
  - 15) Lynam DP, Cronnelly R, Castagnoli KP, et al : The pharmacodynamics and pharmacokinetics of vecuronium in patients anesthetized with isoflurane with normal renal function or with renal failure. Anesthesiology 1988, 69 : 227-231 (Ⅱ-a)
  - 16) Segredo V, Caldwell JE, Matthey MA : Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. N Engl J Med 1992, 327 : 524-528 (Ⅱ-b)
  - 17) Naguib M, Flood P, McArdle JJ, et al : Advances in neurobiology of the neuromuscular junction. Implications for the Anesthesiologists. Anesthesiology 2002, 96 : 202-231 (Ⅲ)

## 抱水クロラルール chloral hydrate

### 1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆抱水クロラルールは主に  $\gamma$ -アミノ酪酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid) 受容体に作用し, Cl イオンチャネルの開口を促進し, 興奮性シナプス伝導を抑制することで鎮静作用を発揮する<sup>1)</sup>.
- (2) 薬効 ◆中枢性鎮静作用を示すが, 鎮痛作用はほとんどない。ストリキニーネ, ペンテトラゾール, 電気ショックなどによる痙攣を抑制する作用を有する。
- (3) 薬物動態 ◆抱水クロラルールは主に肝臓のアルコール脱水素酵素により, 速やかに抱水クロラルールと同様な薬物活性を持つトリクロロエタノール (trichloroethanol) に分解される。トリクロロエタノールはグルクロン酸抱合をうけ, 主に尿中に排泄される。健康成人男性に 22.5 mg/kg を経口投与した場合の血中トリクロロエタノールの最高血中濃度は 1 時間後に  $8.2 \pm 0.6 \mu\text{g/mL}$  となり, 半減期は 8.2 時間であった<sup>2)</sup>。生後 4 カ月以降の小児ではトリクロロエタノールの血中半減期は 9.67 時間でほぼ成人と同様であるが, 満期産の新生児と未熟児ではそれぞれ 27.8 時間と 39.8 時間と著明に延長している<sup>3)</sup>。

### 2) 適応

- (1) CT, MRI などの画像診断, 心臓超音波検査, 脳波などの生理検査の鎮静
- (2) 静脈注射が困難な場合の痙攣重積発作の治療

### 3) 使用法

- (1) 用量 ◆坐薬 250 mg, 500 mg, 注腸キット 500 mg  
抱水クロラルールとして通常小児では 30 ~ 50 mg/kg を標準とし直腸内に挿入するが, 総量 1.5 g を超えないようにする。
- (2) 投与方法 ◆
  - ① 坐薬 ◆直腸内に投与し, 経口投与は行わない。挿入後 10 分以内に排泄された場合, 剤形の外観が保たれていても一部吸収されていることがあるので再投与は慎重に行う。
  - ② 注腸キット ◆キャップを外し, 先端にゼリーやオリーブオイルをつけ, 滑りをよくしてから愛護的に肛門に挿入する。1 目盛りは抱水クロラルールとして 100 mg に相当するので, 必要な用量を確認のうえ注入する。開封後は速やかに使用し, 使用後の残液は再使用しない。

### 4) 注意点

- (1) 基本的注意点
  - ① American Society of Anesthesiologists の麻酔前絶飲食ガイドラインに準じて, 投与前の食事と人工乳は 6 時間前, 母乳は 4 時間前, 清澄水は 2 時間前までの摂取とする。
  - ② 酸素投与, 気道確保の準備をした上で投与する。
  - ③ 健康な小児の場合には呼吸循環抑制は少ないが, 全身状態が悪い場合には呼吸抑制, 血圧低下, 徐脈が出現することがあることに留意する。
  - ④ 投与後検査が開始できるまでには約 30 分かかり, 検査後退院するまでさらに 30 分以上かかるので検査の前後に十分な時間をとる<sup>4)</sup>。
  - ⑤ 検査時の鎮静に用いた場合, 鎮静が不足あるいは過度であったのはそれぞれ 10% と 1.3% あった。動脈血酸素飽和度の低下が 5.3% に見られている<sup>5)</sup>。
  - ⑥ 抱水クロラルールによる鎮静の深さと BIS (Bispectral Index) 値には有意な相関が認められる<sup>6)</sup>。しかし坐剤や注腸の抱水クロラルールは BIS 値をモニターしながら投与量を調整することは困難であるので臨床の有用性は低い。
  - ⑦ 覚醒時に興奮, 落ち着きのなさ, 運動障害などを示すことが多く, 投与前の状態に戻るまでに半数以上の子どもが 8 時間以上かかる<sup>4)</sup>。また新生児・乳児期前半では血中半減期が長く<sup>3)</sup> 検査後の無呼吸, 低酸素血症の発生が有意に高い<sup>7)</sup>。
  - ⑧ 投与後は覚醒までパルスオキシメーターを用いて常時監視する。
  - ⑨ 帰宅の条件については MRI 検査時の鎮静に関する共同提言に準ずる<sup>8)</sup>。
  - ⑩ 痙攣重積の治療目的では即効性は期待できない。使用する場合は坐薬よりも注腸キットのほうが効果発現が速いので有効性が期待できるが, 実際の臨床効果および副作用については今後の検討を必要とする<sup>9)</sup>。
- (2) 併用注意
  - ① 中枢神経抑制薬 (フェノチアジン誘導体・バルビツール酸誘導体) ◆相互に作用が増強されるので, 減量等を考慮する。
  - ② アルコール (MAO 阻害薬) ◆本薬の代謝が阻害され, 作用が増強されることがあるので, 止むを得ず投与する場合は減量するなど慎重投与する。
  - ③ クマリン系抗凝血薬 (ワルファリン) ◆本剤は血漿蛋白質の結合したクマリン系抗凝血薬と置換し, 遊離させる。そのため, クマリン系

抗凝血薬の作用を増強することがあるので、併用する場合には通常より頻回に INR などを測定する。

### (3) 禁忌

- ① トリクロホスナトリウムに対して過敏症の既往のある場合◆抱水クロラールもトリクロホスナトリウムも、生体内でトリクロロエタノールとなるため
- ② 急性間歇性ポルフィリン症の患者◆ポルフィリン症の症状を悪化させる
- ③ ゼラチンアレルギーの既往のある患者◆坐薬を使用する場合

### (4) 慎重投与

- ① 肝障害では代謝、腎障害では排泄が障害されるので血中濃度が高値のまま推移し、過剰鎮静、覚醒遅延、呼吸循環抑制などの重篤な副作用を起こすことがある。
- ② 呼吸、循環状態が悪い場合は症状が悪化する場合がある。

### (5) 副作用

- ① ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがある。
- ② 依存性が生じることがある。

(6) 高齢者◆高齢者では呼吸抑制が強くあらわれる場合があるので、少量から使用する。

(7) 妊婦・授乳婦◆妊娠中の投与の安全性は確立されていないので、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみ投与する。授乳中の婦人への投与も避けることが望ましいが、投与する場合には授乳を避ける。

## 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) Peoples RW, Weight FF : Trichloroethanol potentiation of gamma-aminobutyric acid-activated chloride current in mouse hippocampal neurones. *Br J Pharmacol* 1994 ; 113 : 555-563 (動物実験)
- 2) Sellers EM, Lange-Sellers M, Koch-Weser J : Comparative metabolism of chloral hydrate and triclofos. *J Clin Pharmacol* 1978 ; 18 : 457-461 (II-c)
- 3) Mayers DJ, Hindmarsh KW, Sankaran K, et al : Chloral hydrate disposition following single-dose administration to critically ill neonate and children. *Devel Pharmacol* 1991 ; 16 : 71-77 (II-c)
- 4) Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR, et al : Pentobarbital vs chloral hydrate for sedation of children undergoing MRI: efficacy and recovery characteristics. *Pediatr Anesth* 2004 ; 14 : 589-595 (I)
- 5) Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR : Adverse events and risk factors associated with the sedation of children by nonanesthesiologists. *Anesth Analg* 1997 ; 85 : 1207-1213 (II-a)
- 6) Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR, et al : Effect of age and sedative agent on the accuracy of Bispectral Index in detecting depth of sedation in children. *Pediatrics* 2007 ; 120 : e461-e470 (II -c)
- 7) Litman R, Sooin K, Salam A : Chloral hydrate sedation in term and preterm infants: An analysis of efficacy and complication. *Anesth Analg* 2010 ; 739-746
- 8) 日本小児科学会, 日本小児麻酔学会, 日本小児放射線学会 MRI 検査時の鎮静に関する共同提言 日本小児麻酔学会誌 2013 ; 19 : 159-195 (III)
- 9) 皆川公夫 : 小児のけいれん重積発作治療の臨床と薬理. *日本小児科学会雑誌* 2007 ; 111 : 1273-1281 (III)



# ミダゾラム midazolam

●I 催眠鎮静薬の「ミダゾラム」の頁へ ●IX 産科麻酔薬の「ミダゾラム」の頁へ

## 1) 薬理作用

- (1) 作用機序◆ミダゾラムは、中枢神経系における抑制系神経伝達物質である GABA の受容体を賦活することにより鎮静効果と抗痙攣作用を発揮する。GABA は神経終末から放出され、その受容体に結合すると、イオンチャネルを介してクロロイオンが細胞内に流入し、神経細胞の興奮性が低下する。GABA 機構は GABA 受容体、ベンゾジアゼピン受容体およびクロロイオンチャネルの複合体を形成している。本薬はベンゾジアゼピン受容体に働き、ベンゾジアゼピン受容体と GABA 受容体との相互作用により GABA 受容体での GABA 親和性を増し、間接的に GABA の作用を増強するとされている。
- (2) 薬効◆鎮静作用、睡眠作用、麻酔増強・筋弛緩作用、抗痙攣作用、大脳辺縁系に対する抑制作用を持つ。
- (3) 薬物動態◆各年齢における、ミダゾラム単回静注時の薬物動態<sup>1-4)</sup>ならびに経口投与時の薬物動態<sup>3-6)</sup>をそれぞれ表に示す。

ミダゾラム単回静注時の薬物動態

年齢	条件	半減期(hr)	クリアランス
26~34 週未熟児・新生児 <sup>1)</sup>	0.1 mg/kg	6.3 (2.6~17.7)	1.8 (0.7~6.7) mL/kg/min
新生児 <sup>2)</sup>	0.2 mg/kg	6.5	2.17 mL/kg/min
6 カ月~2 歳未満 <sup>3)</sup>	0.15 mg/kg	2.9±2.2	0.68±0.38 L/kg/hr (≒ 11.3 mL/kg/min)
2 歳~12 歳未満 <sup>3)</sup>	0.15 mg/kg	3.0±1.7	0.60±0.23 L/kg/hr (≒ 10 mL/kg/min)
3~10 歳 <sup>4)</sup>	0.15 mg/kg	1.17±0.34	9.11±1.21 mL/kg/min
成人	0.1~0.3 mg/kg	1.8~6.4	4.0~9.0 mL/kg/min

ミダゾラム経口投与時の薬物動態

年齢	条件	半減期(hr)	クリアランス
26~31 週未熟児 <sup>5)</sup>	0.1 mg/kg	7.6 (1.2~15.1)	0.16 (0.04~0.93) L/kg/hr (≒ 2.7 mL/kg/min)
6 カ月~2 歳未満 <sup>3)</sup>	0.25, 0.5, 1 mg/kg	3.1±1.5	3.0±1.4 L/kg/hr (≒ 50 mL/kg/min)
2 歳~12 歳未満 <sup>3)</sup>	0.25, 0.5, 1 mg/kg	2.7±1.2	2.5±1.9 L/kg/hr (≒ 41.7 mL/kg/min)
9 カ月~12 歳 <sup>6)</sup>	0.5 mg/kg	0.5±0.45	2.7±1.5 L/kg/hr (≒ 45 mL/kg/min)
3~10 歳 <sup>4)</sup>	0.45 mg/kg		59.16±19.4 mL/kg/min

半減期は未熟児・新生児で長く、1~12 歳では成人と同様もしくは短い。クリアランスは未熟児・新生児では低く、1~12 歳では高い。これは新生児・未熟児ではチトクローム P450 活性(CYP3A4)が低いことによると思われる<sup>5)</sup>。代謝産物である 1-ヒドロキシミダゾラムは、ミダゾラムの約半分の活性を持つ<sup>6)</sup>。一般に、ミダゾラムおよびその代謝産物の薬物動態には患者ごとのばらつきが大きい。

## 2) 適応

- 麻酔前投薬
- 検査や処置の際の鎮静◆本邦では保険適応外である。
- 全身麻酔の導入および維持
- 痙攣の治療◆本邦では保険適応外である。
- 集中治療における人工呼吸中の鎮静

## 3) 用法

### (1) 麻酔前投薬(低出生体重児および新生児を除く)

- 経口投与◆1~6 歳の小児に対し、麻酔導入 10~30 分前に、0.2~1.0 mg/kg、通常 0.5 mg/kg (最大投与量 20 mg) を経口投与する。0.25~0.5 mg/kg が呼吸、循環系への影響や酸素飽和度の変化が最少であり、0.5 mg/kg は鎮静・抗不安作用については最適(80~90%)<sup>7)</sup>とされるが、6 カ月以上 6 歳未満の非協力的な小児に対しては 1 mg/kg まで増量する。6 歳~16 歳で、協力的な子どもでは、0.25 mg/kg で十分効果が得られる。6 カ月~16 歳では年少ほど回復が早い<sup>8)</sup>。経口投与の問題点はその味が苦いことであり、シロップやジュースと混ぜて飲ませる、キャンデーとして投与するなど様々な工夫がなされている。
- 経直腸投与◆1~6 歳の小児に対し、麻酔導入 30 分前に、0.2~1.0 mg/kg (最大投与量 20 mg) を注腸する。<sup>9,10)</sup>
- 筋注◆筋注は痛みを伴うことから、やむをえない場合にのみ投与経路として使用する。麻酔導入 5~30 分前に、0.1~0.5 mg/kg、通常 0.1~0.15 mg/kg (最大投与量 10 mg) を投与する<sup>11)</sup>。
- 鼻腔内投与◆鼻腔内投与は刺激が強く不快であることから、やむをえない場合にのみ投与経路として使用する。麻酔導入 10~30 分前に、0.2~0.3 mg/kg を点鼻する<sup>12)</sup>。

- (2) 検査, 処置のための鎮静(静注)(低出生体重児および新生児を除く)<sup>11)</sup> 1
- ① 静注量 2
- a) 6カ月~5歳 ◆ 初回投与量 0.05~0.1 mg/kg, 総投与量 0.6 mg/kg まで, 通常 6 mg を超えることはない。 3
- b) 6歳~12歳 ◆ 初回投与量 0.025~0.05 mg/kg, 総投与量 0.4 mg/kg まで, 通常 10 mg を超えることはない。 4
- c) 12歳~16歳 ◆ 成人と同じだが, ときには多く必要なことがある, 通常 10 mg を超えることはない。 5
- ② 目的とする鎮静の程度, 年齢, 全身状態に応じて投与量を調節する。ミダゾラムの初回投与は 2~3 分をかけて投与し, さらに 2~3 分にわたり鎮静作用を十分に評価してから, 処置を開始もしくは再投与を行う。さらに鎮静が必要な場合は, 少量ずつ増量して適切なレベルの鎮静が得られるようにする。 6
- ③ 長時間に渡る鎮静が必要な場合には初回量投与に続けて 0.5~2 μg/kg/min で持続投与する場合もある。 9
- ④ 静注では呼吸抑制や呼吸停止が起こることがあり, 救急蘇生処置が行える状況で使用すべきである。 10
- ⑤ 疼痛を伴う処置を行う場合にはオピオイドや局所麻酔などを適宜併用する。 11
- (3) 全身麻酔の導入, 維持(低出生体重児および新生児を除く)<sup>13)</sup> 12
- ① 小児患者にはミダゾラム 0.15 mg/kg を緩徐に静注し, 必要に応じて初回量の半量~同量を患者の状態をみながら追加投与する。通常 0.15~0.6 mg の投与量にて意識消失が得られるが, 症例によっては 0.6 mg/kg の投与によっても適切な麻酔導入が得られない場合が報告されており, その際にはチオペンタール, プロポフォールなどの他の麻酔導入薬の併用が望ましい。 13
- ② 全身麻酔の維持に用いる場合には, 初回投与量, もしくはその半量を患者の状態や手術の進行状況に応じて適宜追加投与する。小児患者では排泄半減期が成人患者に比して短い場合があることに留意する。 14
- (4) 痙攣の治療(低出生体重児および新生児を除く)<sup>14,15)</sup> ◆ 小児の痙攣重積発作の治療として, 初回量としてミダゾラム 0.15 mg/kg (状態により 0.1~0.5 mg/kg) を静注する。初回投与に続けて 1~2 μg/kg/min で持続投与し, 必要に応じて 30 μg/kg/min まで増量する。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。 15
- (5) 集中治療における人工呼吸中の鎮静(低出生体重児および新生児を除く)<sup>11)</sup> 21
- ① 初回投与量 0.05~0.2 mg/kg を 2~3 分かけて投与する。 22
- ② 持続投与量は 0.06~0.12 mg/kg/hr (1~2 μg/kg/min), 必要に応じて 25% ずつ増減する。 23
- ③ 手術後や外傷患者など疼痛を伴う状態の患者では, モルヒネ塩酸塩, フェンタニルなどのオピオイドの併用を考慮する。 24
- ④ 重症患者, オピオイドを投与されている患者, 急速投与時には低血圧が認められることがある。 25
- (6) 低出生体重児および新生児に対する, 集中治療における人工呼吸中の鎮静<sup>11, 16, 17)</sup> 26
- ① 新生児の集中治療時の鎮静のためのミダゾラム持続静注は, 安全性についてのデータが不十分でありエビデンスが確立したものである。低出生体重児および新生児では小児よりも投与量を減じる必要がある。 27
- ② 32 週未満で 0.03 mg/kg/hr (0.5 μg/kg/min), 32 週以上で 0.06 mg/kg/hr (1 μg/kg/min) の速度で開始する。 28
- ③ 低出生体重時および新生児に対して急速静注をするべきではなく, 場合により, 最初の数時間は比較的高速で注入し, 治療に必要な血中濃度を確立するようにすることもある。 29
- ④ 重症患者, オピオイドを投与されている患者, 急速投与時には低血圧が認められることがある。 30
- ⑤ 投与後 24 時間は投与量を評価し, 最低有効用量で投与を行い, 薬物蓄積の可能性を低下させるようにする。 31
- 32
- 33
- 34
- 4) 注意点 35
- (1) 基本的注意点 36
- ① 小児患者では, 一般に mg/kg 換算で投与すること。 37
- ② 小児患者では, 一般に成人よりも高用量のミダゾラム(mg/kg)を必要とする。 38
- ③ 幼児(6歳未満)患者では, 年長の小児よりも高用量(mg/kg)を必要とし, より頻繁なモニタリングが必要である。 39
- ④ 肥満の小児患者では, 理想体重に基づいて用量を算出すること<sup>11)</sup>。 40
- ⑤ 新生児には急速注射を行わないこと。 41
- ⑥ ミダゾラムの投与により呼吸抑制, 循環抑制があらわれることがある。小児の基本的蘇生措置に精通した医師の監視下に, 呼吸および循環動態の連続的な観察が行える状況においてのみ使用する。蘇生措置に必要な気道確保器具, 救急薬品などはあらかじめ用意し, 心電図モニター, パルスオキシメータ, 血圧計その他適切な方法でモニタリングを行うべきである。観察は患者が完全に回復するまで行う。 42
- ⑦ ミダゾラムの作用には個人差があるので, 患者の状態をみながら投与量を調節する。特に, 呼吸器合併症や心血管系合併症, 重症外科疾患の合併, オピオイドや中枢神経系抑制薬の投与症例ではミダゾラムの作用が増強され, 呼吸抑制, 低換気, 気道閉塞などをきたす場合があるので減量, 慎重投与する。 43
- (2) 副作用 49
- ① 副作用として, 譫妄, 不随意運動(間代性痙攣, 筋性振戦など), 運動亢進, 攻撃的等の反応がみられることがある。投与量や投与方法が不適切なときにその傾向が強いとされるが, 低酸素脳症や真の逆説的反応である可能性もある<sup>11)</sup>。 50
- 51

- ②新生児に対して急速静注を行った際に高度の低血圧がみられた症例が報告されている<sup>11)</sup>。特に低出生体重児、全身状態の不良な新生児、フェンタニルが投与されている新生児では十分に注意して使用する。逆にミダゾラムが持続静注されている新生児に対してフェンタニルを静注した際に高度の低血圧がみられた症例も報告されている。
- ③新生児・低出生体重児に使用する場合は、痙攣・ミオクローヌス様発作、血圧低下がみられることがあるので注意する<sup>11)</sup>。
- ④集中治療領域で長期間にわたり大量のミダゾラムを投与されていた小児患者において、急激な投与中止後に興奮状態、幻覚、痙攣などの離脱症状を示すことがある<sup>18)</sup>。
- ⑤集中治療領域での鎮静目的に長期間の投与ではミダゾラムに対する耐性が出現し、鎮静を得るための投与量が多くなることもある。その際には、他の鎮静薬の併用を考慮する。

## 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) de Wildt SN, Kearns GL, Hop WC, et al : Pharmacokinetics and metabolism of intravenous midazolam in preterm infants. *Clin Pharmacol Ther* 2001 ; 70 : 525-531 ( II-c)
  - 2) Jacqz-Aigrain E, Wood C, Robieux I, et al : Pharmacokinetics of midazolam in critically ill neonates. *Eur J Clin Pharmacol* 1990 ; 39 : 191-192 ( II-c)
  - 3) Reed MD, Rodarte A, Blumer JL, et al : The single-dose pharmacokinetics of midazolam and its primary metabolite in pediatric patients after oral and intravenous administration. *J Clin Pharmacol* 2001 ; 41 : 1359-1369 ( II-c)
  - 4) Payne K, Mattheyse FJ, Liebenberg D, et al : The pharmacokinetics of midazolam in paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1989 ; 37 : 267-272 ( I )
  - 5) de Wildt SN, Kearns GL, Hop WC, et al : Pharmacokinetics and metabolism of oral midazolam in preterm infants. *Br J Clin Pharmacol* 2002 ; 53 : 390-392 ( II-c)
  - 6) Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Goddard JM, et al : Contribution of midazolam and its 1-hydroxy metabolite to preoperative sedation in children : a pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. *Br J Anaesth* 2002 ; 89 : 428-437 ( II-c)
  - 7) McMillan CO, Spahr-Schopfer IA, Sikich N, et al : Premedication of children with oral midazolam. *Can J Anaesth* 1992 ; 39 : 545-550 ( I )
  - 8) Cote CJ, Cohen IT, Suresh S, et al : A comparison of three doses of a commercially prepared oral midazolam syrup in children. *Anesth Analg* 2002 ; 94 : 37-43 ( I )
  - 9) Roelofse JA, Stegmann DH, Hartshorne J, et al : Paradoxical reactions to rectal midazolam as premedication in children. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1990 ; 19 : 2-6 ( I )
  - 10) Spear RM, Yaster M, Berkowitz ID, et al : Preinduction of anesthesia in children with rectally administered midazolam. *Anesthesiology* 1991 ; 74 : 670-674 ( I )
  - 11) 米国のミダゾラムの添付文書
  - 12) 大塚康久, 湯佐禰子, 比嘉政人, 他 : ミダゾラム経鼻投与による幼児麻酔の pre-induction. *麻酔* 1994 ; 43 : 106-110 ( I )
  - 13) Salonen M, Kanto J, Iisalo E, et al : Midazolam as an induction agent in children : a pharmacokinetic and clinical study. *Anesth Analg* 1987 ; 66 : 625-628 ( II-a)
  - 14) Rivera R, Segnini M, Baltodano A, et al : Midazolam in the treatment of status epilepticus in children. *Crit Care Med* 1993 ; 21 : 991-994 ( II-c)
  - 15) Abend NS, Dlugos DJ : Treatment of refractory status epilepticus : literature review and a proposed protocol. *Pediatr Neurol* 2008 ; 38 : 377-390 ( III)
  - 16) Jacqz-Aigrain E, Daoud P, Burtin P, et al : Placebo-controlled trial of midazolam sedation in mechanically ventilated newborn babies. *Lancet* 1994 ; 344 : 646-650 ( I )
  - 17) Treluyer JM, Zohar S, Rey E, et al : Minimum effective dose of midazolam for sedation of mechanically ventilated neonates. *J Clin Pharm Ther* 2005 ; 30 : 479-485 ( II-c)
  - 18) Sury MR, Billingham I, Russell GN, et al : Acute benzodiazepine withdrawal syndrome after midazolam infusions in children. *Crit Care Med* 1989 ; 17 : 301-302 ( III)

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

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

●II 鎮痛薬・拮抗薬の「モルヒネ塩酸塩水和物, 硫酸塩水和物」の頁へ

●IX 産科麻酔薬の「モルヒネ塩酸塩水和物, 硫酸塩水和物」の頁へ

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

## 1) 薬理作用

アヘンより精製される強オピオイドであり, 癌性疼痛に対する中心的薬物の1つである。他のオピオイドと比べ, 散剤, 錠剤(速放, 徐放), カプセル, 顆粒, 水剤, 注射剤と剤形が豊富である。モルヒネ塩酸塩水和物製剤とモルヒネ硫酸塩水和物製剤が販売されているが, 物理化学的特性はほぼ同じであり臨床的に違いはない。

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

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

## (2) 薬効

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

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

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

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

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

## 2) 適応

(1) 癌性疼痛 ◆ 全ての製剤

(2) 癌以外の激しい疼痛時における鎮痛 ◆ モルヒネ塩酸塩水和物注射剤, モルヒネ塩酸塩水和物錠, モルヒネ塩酸塩水和物末, モルヒネ塩酸塩水和物・アトロピン硫酸塩水和物合剤

(3) 麻酔前投薬, 麻酔時の補助鎮痛薬

(4) 激しい咳発作における鎮咳, 激しい下痢症状の改善, 手術後などの腸管蠕動運動の抑制

## 3) 用法

(1) 麻酔薬として静注 ◆ 麻酔導入および維持における循環変動を最小限にとどめる, 吸入麻酔薬の使用量を減らし, 術後の呼吸管理や鎮痛を目的とする。通常 0.01~0.03mg/kg を静注する<sup>4)</sup>。

(2) 術後痛に対して静注 ◆ 単回静注の場合, 小児では 0.05~0.2mg/kg, 乳児では 0.05mg/kg を投与する<sup>4)</sup>。持続静注の場合, 小児では 10~40 $\mu$ g/kg/hr, 通常 20 $\mu$ g/kg/hr を投与し, 乳児では 5~15 $\mu$ g/kg/hr を投与する<sup>4)</sup>。近年, 自己調節鎮痛(patient-controlled analgesia: PCA)で投与することが多い<sup>5)</sup>。

(3) 硬膜外投与 ◆ 硬膜外モルヒネ投与は, 1979年 Beharら<sup>6)</sup>の報告以来, 術後痛や癌性疼痛に対して広く行われている。最大の利点は水溶性であって $\mu$ 受容体によく結合するのでごく少量の投与で鎮痛効果が長く持続することができ, 副作用も少ないことから術後痛に対して優れた方法であると高く評価されている<sup>7)</sup>。小児では, 30~50 $\mu$ g/kg を単回硬膜外投与する<sup>4)</sup>。近年, 自己調節鎮痛方式(patient-controlled analgesia: PCA)で投与することが多い<sup>5)</sup>。

(4) 脊髄も膜下投与 ◆ 小児では, 10 $\mu$ g/kg を単回脊髄も膜下投与する<sup>4)</sup>。追加投与や持続投与は通常行わない。

※以下は、癌性疼痛や非癌性疼痛の除痛においてよく用いられる投与方法である。詳細は、「XI ペイン 3. オピオイド・オピオイド拮抗薬」のモルヒネ塩酸塩水和物、硫酸塩水和物の頁を参照のこと。

- (5) 経口投与  
(6) 直腸内投与

#### 4) 注意点

##### (1) 基本的注意点

- ①硬膜外投与における注意点◆硬膜透過性は乏しいために作用発現が遅く(30分間くらい)、最大効果を得るまでに60分を要する。水溶性なので脳脊髄液中を拡散しやすい。きわめてまれであるが(0.25~0.40%)、硬膜外モルヒネ投与7~12時間後に呼吸抑制が発生する可能性があるため、24時間は呼吸の監視が必要である(遅発性呼吸抑制)。これは、脳脊髄液中のモルヒネが上行性に脳幹部に達して呼吸抑制を起こすためと考えられる<sup>8)</sup>。
- ②腎機能障害患者における注意点◆腎不全患者および血液透析患者では、モルヒネ-6-グルクロニドの蓄積によると考えられる遷延性の意識障害または遷延性の呼吸抑制が起きたとの報告がある<sup>9)</sup>。
- ③連用における注意点◆連用により薬物依存を生じることがあるので観察を十分に行う。
- ④眠気・眩暈◆眠気や眩暈が起こることがある。

##### (2) 禁忌

- ①重篤な呼吸抑制のある患者◆呼吸抑制を増強する。
- ②気管支喘息発作中の患者◆気道分泌を妨げる。
- ③重篤な肝障害のある患者◆昏睡に陥ることがある。
- ④慢性肺疾患に続発する心不全の患者◆呼吸不全や循環不全を増強する。
- ⑤痙攣状態(癲癇重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒)にある患者◆脊髄の刺激効果があらわれる。
- ⑥急性アルコール中毒の患者◆呼吸抑制を増強する。
- ⑦アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者
- ⑧出血性大腸炎の患者◆重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長をきたすことがある。

##### (3) 副作用

- ①呼吸抑制◆延髄の呼吸中枢に対する直接作用で用量依存性に呼吸を抑制する。呼吸数の減少と二酸化炭素に対する感受性低下が特徴的である。モルヒネによる呼吸抑制のピークは静注で5~10分であり、鎮痛使用量での分時換気量の減少は約4~5時間持続する。  
モルヒネによる呼吸抑制には、オピオイド拮抗薬(ナロキソン、レバロルフアン等)が拮抗する。しかし、鎮痛作用も拮抗されるので激しい疼痛が再発し、多くの場合はモルヒネの静注が必要になるので、最終的な手段と考えるべきである。とりあえず、モルヒネの投与を中止して人工呼吸しながら、呼吸・疼痛をみながらモルヒネの投与を再開するのがよい。  
疼痛患者に対して適切な用量を用いる限り、呼吸抑制が生じる可能性は低い。除痛が得られた状態で呼吸抑制がある場合は、モルヒネの過量投与の可能性があるので減量する。
- ②血圧低下◆モルヒネは用量依存的に低血圧を引き起こし、麻酔使用量(1~3mg/kg)の静注はもちろん、少量静注でも低血圧が認められることが多い。低血圧発現の機序としては、直接的な心筋収縮力抑制作用は持たないが、ヒスタミン遊離等による末梢血管拡張に加えて、中枢作用による交感神経緊張低下、迷走神経・副交感神経緊張亢進の関与が推定されている。
- ③神経・筋に対する作用◆オピオイドによる筋硬直は体幹筋、特に胸・腹壁筋の硬直が特徴で、自発呼吸だけでなく補助呼吸も困難となる可能性がある。大量投与、急速投与、亜酸化窒素の併用、高齢者などは筋硬直の発生頻度が高く、その程度も強い。
- ④消化器系に対する作用◆胆道内圧上昇、腸蠕動低下、嘔気・嘔吐、便秘がみられる。オピオイドの平滑筋臓器に対する作用は、おもに末梢作用により胆管、胃、腸管などを痙攣させる。胆道内圧は胆管末端部のOddi括約筋の痙攣により上昇する<sup>10)</sup>。
- ⑤ヒスタミン遊離◆モルヒネはヒスタミンを遊離し、投与部位や顔面、頸部、前胸壁に発赤や蕁麻疹様発赤を認めることがある。

※以下は、癌性疼痛や非癌性疼痛の除痛における長期投与でよくあらわれる副作用である。

- ⑥便秘◆長期投与におけるモルヒネの副作用のうち最も頻度が高い。便秘の程度は投与量と相関し、耐性は生じないため、緩下剤を予防的に投与する。対処しない場合、麻痺性イレウスに進展する危険性がある。
- ⑦嘔気・嘔吐◆モルヒネの投与開始時や増量時に出現することがある。発現頻度は18~66%とされるが、耐性を生じやすく通常1~2週間で軽快することが多い。嘔気・嘔吐は服薬拒否につながることもあるため、制吐薬を予防的に投与する。モルヒネの低用量投与では、鎮痛効果が出ない上に副作用の嘔気・嘔吐だけが出現する危険性が高いので、副作用をコントロールしながら「鎮痛量」のモルヒネを投与することが必要である。
- ⑧眠気◆モルヒネの投与開始時や増量時に出現することがある。速やかに耐性が生じ、数日で軽快することが多い。除痛が得られた状態で、強い眠気を訴える場合には、モルヒネの過量投与の可能性があるので減量する。
- ⑨口渇◆発現頻度は約50%である。水分摂取を促したり、酸味のあるものや飴を摂取させたりなどして対処する。症状が持続する

場合には人工唾液を使用することがある。

- ⑩搔痒感◆発現頻度は数%であるが、硬膜外投与では15~80%と高率に生じる。抗ヒスタミン薬により対処する。
- ⑪排尿障害◆発現頻度は1~3%であるが、硬膜外投与では20~70%と高率に生じる。前立腺肥大のある患者では注意を要する。コリン作動薬であるジスチグミンやバタネコール、 $\alpha$ 受容体遮断薬であるタムスロシンを投与する。症状が持続する場合は、導尿カテーテルを留置する。
- ⑫幻覚・錯乱◆発現頻度は1~3%である。モルヒネの投与開始時や増量時に出現することがあるが、比較的早期に耐性が生じるため通常3~5日で軽快する。投与量の多い場合や、脳腫瘍のある患者で出現しやすい。末期癌患者の約1/3に幻覚・錯乱が出現するといわれており、鑑別診断が重要である。症状が激しい場合や持続する場合、ハロペリドールを投与する。

## 5) 参考文献

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

- 1) Yeh SY : Urinary excretion of morphine and its metabolites in morphine-dependent subjects. *J Pharmacol Exp Ther* 1975 ; 192 : 201-210 (II-a)
- 2) Boerner U, Abbott S, Roe RL : The metabolism of morphine and heroin in man. *Drug Metab Rev* 1975 ; 4 : 39-73 (III)
- 3) Pasternak GW, Bodnar RJ, Clark JA, et al : Morphine-6-glucuronide, a potent mu agonist. *Life Sci* 1987 ; 41 : 2845-2849(動物実験)
- 4) 宮坂勝之, 山下正夫(訳) : 小児麻酔マニュアル(改訂第5版). 克誠堂出版, 2008, pp 495-498 (III)
- 5) Plummer JL, Owen H, Ilsley AH, et al : Morphine patient-controlled analgesia is superior to meperidine patient-controlled analgesia for postoperative pain. *Anesth Analg* 1997 ; 84 : 794-799 (II-a)
- 6) Behar M, Magora F, Olshwang D, et al : Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet* 1979 ; 1 : 527-529 (II-a)
- 7) Cousins MJ, Mather LE : Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology* 1984 ; 61 : 276-310 (III)
- 8) Rawal N, Wattwil M : Respiratory depression after epidural morphine - an experimental and clinical study. *Anesth Analg* 1984 ; 63 : 8-14 (II-a)
- 9) Osborne R, Joel S, Grebenik K, et al : The pharmacokinetics of morphine and morphine glucuronides in kidney failure. *Clin Pharmacol Ther* 1993 ; 54 : 158-167 (II-a)
- 10) Radnay PA, Duncalf D, Novakovic M, et al : Common bile duct pressure changes after fentanyl, morphine, meperidine, butorphanol and naloxone. *Anesth Analg* 1984 ; 63 : 441-444 (I)

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

●V 局所麻酔薬の「リドカイン塩酸塩」の頁へ ●IX 産科麻酔薬の「リドカイン塩酸塩」の頁へ

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

### 1) 薬理作用

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

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

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

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

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

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

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

### 2) 適応

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

### 3) 使用法

高濃度リドカインの神経毒性の観点から脊髄くも膜下麻酔ではほとんど使用されなくなった。神経ブロックでは神経刺激装置と超音波ガイドを用いることで血管誤投与のリスクを軽減できる。いずれも少量分割投与で局所麻酔薬中毒に注意し、中毒が生じたときは気道確保を含めた適切な対処が必要である。添付文書においては、小児等に対する安全性は確立していないとされるが、すでに多くの臨床使用経験があり、安全に使用されている。

- (1) 硬膜外麻酔、伝達麻酔、浸潤麻酔 ◆1回5mg/kgを最大用量として、適宜用量を調節して用いる。持続硬膜外投与では、2カ月未満児には1mg/kg/hr、それ以上には1.5mg/kg/hrが標準的用量である<sup>6)</sup>。ただし、投与する容量は、14~16mL/hrを超えないようにする<sup>6)</sup>。
- (2) 外用 ◆外用液1回5mg/kgを最大用量として用いる。
- (3) 気管挿管 ◆気管挿管時に適量用いる。ただし、術後喉頭痛の原因となりうるのでスプレー噴霧は推奨しないと報告がある<sup>7)</sup>。

- (4) 針穿刺時の除痛◆貼付薬は1回1枚として、静脈留置針穿刺部位に穿刺の30分以上前に貼付し、貼付剤を除去して直ちに穿刺する。

#### 4) 注意点

##### (1) 基本的注意点

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

##### (2) 禁忌

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

##### (3) 慎重投与

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

##### (4) 副作用

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

#### 5) 参考文献

- (本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：I：ランダム化比較試験、II-a：非ランダム化比較試験、II-b：コホート研究または症例対照研究、II-c：時系列研究または非対照実験研究、III：権威者の意見、記述疫学)
- 1) Kasaba T, Onizuka S, Takasaki M : Procaine and mepivacaine have less toxicity in vitro than other clinically used local anesthetics. *Anesth Analg* 2003 ; 97 : 85-90 (動物実験)
  - 2) Lidocaine Drug Information, provided by Lexi-Comp. <<http://www.merck.com/mmpe/lexicomp/lidocaine.html#N100E6E>> (III)
  - 3) Araujo MC, Sinnott CJ, Strichartz GR : Multiple phases of relief from experimental mechanical allodynia by systemic lidocaine : responses to early and late infusions. *Pain* 2003 ; 103 : 21-29 (II-c)
  - 4) Mohr B : Safety and effectiveness of intravenous regional anesthesia (Bier block) for outpatient management of forearm trauma. *Can J Emerg Med* 2006 ; 8 : 247-250 (II-c)
  - 5) Haller I, Hausott B, Tomaselli B, et al : Neurotoxicity of lidocaine involves specific activation of the p38 mitogen-activated protein kinase, but not extracellular signal-regulated or c-jun N-terminal kinases, and is mediated by arachidonic acid metabolites. *Anesthesiology* 2006 ; 105 : 1024-1033 (動物実験)
  - 6) Yaster M : *Periatric pain management and sedation handbook*, Mosby, St.Louis, 1997, p.65 (III)
  - 7) Hara K, Maruyama K : Effect of additives in lidocaine spray on postoperative sore throat, hoarseness and dysphagia after total intravenous anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005 ; 49 : 463-467 (I)



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

●II 鎮痛薬・拮抗薬 の「レミフェンタニル塩酸塩」の頁へ

●IX 産科麻酔薬 の「レミフェンタニル塩酸塩」の頁へ

### 1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆ $\mu$ オピオイド受容体に対するアゴニストで、超短期作用型の合成オピオイドである。ナロキソンにより作用は拮抗される。 1
- (2) 薬効 ◆イソフルランのMACを50%低下させるのに必要な血漿濃度と比較すると、フェンタニルとはほぼ同等（フェンタニルを1とした相対効力は1.2）である<sup>1)</sup>。 2
- (3) 薬物動態 3
  - ①レミフェンタニルは高脂溶性（pH7.3での1-オクタノール/緩衝液の分配係数17.9）のために血液脳関門を速やかに通過する。このため、効果部位である脳内濃度と血中濃度が10~1.5分で平衡状態に達する。したがって、作用発現が速やかである。 4
  - ②代謝は血液中・組織内の非特異的エステラーゼにより速やかに行われ、代謝物であるレミフェンタニル酸の効力は低いため、血中消失速度は高く、除去半減期は8~20分と短時間であり、肝・腎の臓器機能障害による薬物動態への影響がない。 5
  - ③分布容積が小さく、再分布が早く、排泄半減期が短いので、持続投与時間にかかわらず、context-sensitive half-timeは3~5分と一定している。 6
  - ④Rossらは、新生児から17歳までの異なる年齢層の患者を対象に、レミフェンタニル5 $\mu$ g/kgを単回静注し、血中のレミフェンタニル濃度の経時変化を追った。その結果、レミフェンタニルの半減期はどの年齢群でも変わらないことを報告し、レミフェンタニルは新生児でも薬物動態が予測しやすいという結論を導いている<sup>2)</sup>。 7

### 2) 適応

- (1) 全身麻酔の導入および維持における鎮痛 16
 

作用発現が早く、持続時間が短く、さらに蓄積性がない、という特徴を持つレミフェンタニルは、フェンタニルやモルヒネなど既存のオピオイドに比べると、薬物動態の個人間変動が小さく、格段に調節性に優れている。そのため、呼吸抑制や覚醒遅延などオピオイドの重大な副作用が問題になる小児の症例では、理想的なオピオイドといえる。しかし、添付文書によると、小児への使用は保険適応外となる。 17

実際には、レミフェンタニルの使用経験が長い海外では、本薬は小児麻酔においても広く使われており、多くの臨床研究が報告されている。例えば、新生児の幽門狭窄症患者を対象に、ハロタン主体の麻酔とレミフェンタニル主体の麻酔を比較したところ、麻酔からの回復には差がなかったが<sup>3)</sup>、新たに起きた術後無呼吸の頻度は、前者が23%だったのに対し、後者では0%であったという報告もある<sup>4)</sup>。 18

レミフェンタニルは、その調節性のよさを活かして、新生児手術のみならず、開頭術、心臓手術、内視鏡など、さまざまな小児麻酔症例に使用されている。 19

### 3) 用法

単回静注または持続静注による。 20

- (1) 単回投与 ◆レミフェンタニルは心機能自体を抑制しないが、単回投与した場合、極度の徐脈を呈することがある<sup>5)</sup>。したがって、単回投与を避けるのが望ましい。単回投与が必要な場合は、アトロピンで前処置をしておくことよい。 21
- (2) 持続投与 ◆持続静注は0.25~0.5 $\mu$ g/kg/minの速度で開始する。効果があらわれるのを数分待つことで、単回投与による副作用を避けることができる。患者のバイタルや手術侵襲などに応じて、投与量を調節する。レミフェンタニルは投与中止に伴い、速やかに血中濃度が低下するため、手術終了時まで持続投与を続ける。 22

### 4) 注意点

- (1) 基本的注意点 23
  - ①呼吸抑制ならびに循環抑制が予測されるため、気道確保や呼吸監視などが施行可能な状況で使用し、心電図、血圧の測定などが必要となる。 24
  - ②作用消失が早いという利点は、術後疼痛管理の面からは欠点になりうる。疼痛効果もすぐに消失してしまうからである。したがって、レミフェンタニルに代わる術後疼痛対策を覚醒前にたてておかないと、投与中止後数分後に患者が疼痛を訴えるようになる。もちろん、レミフェンタニルを術後低濃度で持続して疼痛管理をすることも可能だが、その効力の強さ、また半減期の短さ（点滴が機能しなくなれば患者はすぐに疼痛を訴える）を考えれば、集中治療室以外の場所での使用は現実的でない。実際、扁桃摘出・アデノイド切除術でフェンタニルとレミフェンタニルを比較したところ、後者は、抜管までの時間は早かったものの、回復室での痛みは強かった<sup>6)</sup>。 25
  - ③鎮静作用が軽度であるため、全身麻酔管理はレミフェンタニルに全身麻酔薬を併用しなければならない。 26
  - ④効力の強いオピオイドが急性のオピオイド耐性を引き起こすことは動物実験では示されているが、レミフェンタニルを用いた場合、ヒトにおいても同様のことが起こるかどうかは議論の余地がある<sup>7,8)</sup>。 27

## (2) 禁忌

- ①レミフェンタニルの成分またはフェンタニル系化合物に対して過敏症の既往がある患者
- ②添加物としてグリシンを含むため、硬膜外および脊髄も膜下腔への投与は行ってはならない。

(3) 副作用<sup>9)</sup>

- ①筋硬直◆筋硬直により換気困難に陥る可能性がある。これはレミフェンタニルの投与速度を緩徐にした場合、発生頻度を低下させることが可能とされ、単回静注を避けた場合には発生頻度は0.3%となる<sup>10)</sup>。
- ②呼吸抑制◆呼吸数の低下を主体とした呼吸抑制がみられる。レミフェンタニル使用中には、SpO<sub>2</sub>などの呼吸監視が必要となる。レミフェンタニルの力価はフェンタニルとほぼ同等と考えられるため、レミフェンタニルの呼吸抑制もフェンタニル同様に効果部位濃度2~3ng/mL以上で起こると考えられる。レミフェンタニル0.1μg/kg/minであっても呼吸抑制は発生し<sup>11)</sup>、英国における添付文書ではこの投与量により血液中濃度は2.6ng/mLに上昇するとされている。したがって、局所麻酔施行時などの鎮痛手段としてレミフェンタニルを用いる場合(保険適応外)、0.03~0.05μg/kg/minの投与量にとどめ、SpO<sub>2</sub>による呼吸監視を行うべきである。
- ③血圧低下・徐脈◆他のオピオイドと同様に、中枢神経系を介して血圧低下と徐脈がみられる。しかし薬物代謝が速やかであるため、投与速度の減速と投与量の減量に加えて輸液、昇圧薬ならびにアトロピンに反応する。血圧低下は、心拍数の減少による心係数の低下によるもので、心筋収縮性が低下しているわけではない。
- ④嘔気・嘔吐
- ⑤シバリング◆報告による発生頻度に大きな差があり、6~7%<sup>12)</sup>から22.6~25.6%<sup>13)</sup>とされている。薬物治療としてはペチジン、デクスメトミジンが有効であり<sup>14)</sup>、シバリング発生時の対処としては作用発現の速やかな点からケタミンが有効である<sup>15)</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) Lang E, Kapila A, Shlugman D, et al : Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanyl. *Anesthesiology* 1996 ; 85 : 721-728 (II-a)
  - 2) Ross AK, Davis PJ, Dear Gd GL et al : Pharmacokinetics of remifentanyl in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. *Anesth Analg* 2001 ; 93 : 1393-1401 (II-c)
  - 3) Davis PJ, Galinkin JL, McGowan FX et al : A randomized multicenter study of remifentanyl compared with halothane in neonates undergoing pyloromyotomy 1. Emergence and recovery profiles. *Anesth Analg* 2001 ; 93 : 1380-1386 (I)
  - 4) Galinkin JL, Davis PJ, McGowan FX et al : A randomized multicenter study of remifentanyl compared with halothane in neonates undergoing pyloromyotomy 2. Perioperative breathing patterns in neonates with pyloric stenosis. *Anesth Analg* 2001 ; 93 : 1387-1392 (II)
  - 5) Chanavaz C, Tirel O, Wodey E, et al : Haemodynamic effects of remifentanyl in children with and without intravenous atropine. An echocardiographic study. *Br J Anaesth* 2005 ; 94 : 74-79 (II-a)
  - 6) Davis PJ, Finkel JC, Fazi L, et al : A randomized, double-blinded study of remifentanyl vs fentanyl for tonsillectomy & adenoidectomy surgery in pediatric ambulatory surgical patients. *Anesth Analg* 2000 ; 90 : 863-871 (I)
  - 7) Crawford MW, Hickey C, Zaarour C, et al : Development of acute opioid tolerance during infusion of remifentanyl for pediatric scoliosis surgery. *Anesth Analg* 2006 ; 102 : 1662-1667 (II-c)
  - 8) Cortinez LI, Brandes V, Munoz HR, et al : No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanyl-based anesthesia. *Br J Anaesth* 2001 ; 87 : 866-869 (III)
  - 9) Fukuda K : Intravenous opioid anesthetics. In Miller RD, ed : *Anesthesia*, 6th ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp379-437 (III)
  - 10) Joshi GP, Warner DS, Twersky RS, et al : A comparison of the remifentanyl and fentanyl adverse effect profile in a multicenter phase IV study. *J Clin Anesth* 2002 ; 14 : 494-499 (I)
  - 11) Lauwers M, Camu F, Breivik H, et al : The safety and effectiveness of remifentanyl as an adjunct sedative for regional anesthesia. *Anesth Analg* 1999 ; 88 : 134-140 (I)
  - 12) Chung F, Mulier JP, Scholz J, et al : A comparison of anaesthesia using remifentanyl combined with either Isoflurane, enflurane or propofol in patients undergoing gynaecological laparoscopy, varicose vein or arthroscopic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000 ; 44 : 790-798 (I)
  - 13) Wilhelm W, Grundmann U, Van Aken H, et al : A multicenter comparison of isoflurane and propofol as adjuncts to remifentanyl-based anesthesia. *J Clin Anesth* 2000 ; 12 : 129-135 (I)
  - 14) Doufas AG, Lin CM, Suleman MI, et al : Dexmedetomidine and meperidine additively reduce the shivering threshold in humans. *Stroke* 2003 ; 34 : 1218-1223 (II-a)
  - 15) Kose EA, Dal D, Kinci SB, et al : The efficacy of ketamine for the treatment of postoperative shivering. *Anesth Analg* 2008 ; 106 : 120-122 (I)

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

●VI 筋弛緩薬・拮抗薬および輸液の「ロクロニウム臭化物」の頁へ

●IX 産科麻酔薬の「ロクロニウム臭化物」の頁へ

### 1) 薬理作用

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

#### (2) 薬効

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

#### (3) 薬物動態

- ①ロクロニウム 0.6 mg/kg を静注したときの薬物動態パラメータ<sup>5)</sup>は、分布容量は 181 mL/kg で、排泄半減期は 75 分、クリアランスは 4.1 mL/kg/min である。ロクロニウムは体内で代謝されず、その 70% 以上は肝臓を介して胆汁中に、30% 以下が腎臓を介して尿中排泄される<sup>6)</sup>。ロクロニウムの代謝産物は理論上 17-OH 体のみであるが、その力価はロクロニウムの 1/20 であり、かつヒトでは検出されない<sup>7)</sup>。
- ②多くの筋弛緩薬は極性を持つので細胞外液に分布するが、成長とともに変化する体液の分布は、薬物動力学上重要な問題となってくる。体重あたりの細胞外液の容積は新生児で多く、最初の 1 年で劇的にその割合が減少する。成人と異なる点は、アセチルコリン受容体の感受性、細胞外液の減少に伴う分布容積、心拍出量、の 3 点である。すなわち、小児では成人に比し、分布容積が大きいために、作用発現時間は遅くなると思われがちであるが、それ以上に受容体の未熟性や体重あたりの心拍出量が多いことから、実際には成人より速やかな作用発現を呈する。

### 2) 適応

代謝産物に筋弛緩活性がないため、持続注入により一定レベルの筋弛緩状態を維持するのに適している。

- (1) 麻酔時の筋弛緩
- (2) 気管挿管時の筋弛緩

### 3) 用法

(1) 投与量 ◆小児においては、年齢によって使用量が異なることが報告されている<sup>8-10)</sup>。

- ①気管挿管用量として 0.6 mg/kg を投与した場合(ハロタン麻酔下)

	作用発現時間	
	90%ブロック	100%ブロック
1 歳未満	37 sec	64 sec
1~5 歳	48 sec	78 sec

## ②気管挿管用量として0.3mg/kgを投与した場合(ハロタン麻酔下)

	作用発現時間
6カ月未満	47sec
6カ月～2歳	83sec
2歳以上	94sec

## ③回復時間(0.3mg/kgを投与した場合,ハロタン麻酔下)

	回復時間
6カ月未満	26.1min
2歳以上	13.7min

④挿管に必要な用量とED<sub>95</sub>や90%ブロックを得るまでの時間とは異なるという見解や、導入、維持に使用する麻酔薬(吸入麻酔薬もしくは静脈麻酔薬)によって作用発現、回復時間に相違が生じるという点に注目すべきである。

⑤挿管時の投与用量が多いほど、回復に時間がかかり、特に新生児、乳児では、小児に比しその作用時間は長い、2歳以上の小児では成人と比べ回復時間が早いとされている<sup>11,12)</sup>。

⑥上記の①～③の結果は、ハロタン麻酔下での報告であり、セボフルラン麻酔下、プロポフォール、レミフェンタニル麻酔下では、それぞれ0.29mg/kg、0.3mg/kgで挿管良好であると報告されている<sup>13,14)</sup>。

## (2) 持続投与法

①成人における報告<sup>4)</sup>ではロクロニウム持続投与量は、挿管用量0.6mg/kgか0.9mg/kgかによって持続開始用量に差が生じるが、開始60～90分後にかけて一定の投与速度になり、セボフルラン麻酔下では平均3.4μg/kg/minであり、プロポフォール麻酔下では平均7.4μg/kg/minであるとされている。

②小児と成人を対象に、ロクロニウムTCIを1000ng/mL、1300ng/mL、1600ng/mLの3段階で行った報告<sup>15)</sup>によると、同じ濃度では、小児(2歳以上)群で最も効果が小さく回復も速かったとされている。

③小児では年齢によって異なるため、気管挿管用量や、維持追加量に留意する必要があり、維持血中濃度や回復時間に対してのエビデンスが乏しく、現時点では小児に、特に乳幼児における持続投与法は推奨されない。

(3) 投与経路◆投与経路は静注のみである。生理食塩水、20%糖液による希釈が可能である。静脈麻酔薬のチアミラール、チオペンタールやフロセミドなどの塩基性薬物と混合すると沈殿を生じるので、注入時に混合しない。他に注入時に混合しないようにするべき薬物として、アムホテリシン、エリスロマイシンラクトビオン酸塩、クロキサシリン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、メチルプレドニゾロンコハク酸エステル、セファゾリン、デキサメタゾン、ドパミン塩酸塩、バンコマイシンが挙げられている。

## 4) 注意点

## (1) 基本的注意点

①毒薬であり、その作用および使用法について熟知した医師のみが使用する。また、適切な呼吸管理ができる医師によってのみ使用する。呼吸抑制を起こすので十分な自発呼吸が回復するまで必ず調節呼吸を行う。

②本薬の筋弛緩効果を拮抗するには、抗コリンエステラーゼ薬ならびに抗コリンエステラーゼ薬の副作用防止のためアトロピンを静注するが、筋弛緩モニターによる回復または自発呼吸の発現を確認した後に投与する。筋弛緩作用の残存による呼吸抑制、誤嚥等の合併症を防止するため、患者の筋弛緩が十分に回復したことを確認した後に抜管する。

③麻酔導入後、本薬にさきがけて気管挿管の目的でスキサメトニウム塩化物水和物を投与した場合、スキサメトニウム塩化物水和物の効果の消失(患者の自発呼吸の発現)を確認した後に本薬を投与する。

④筋弛緩の程度を客観的に評価し、安全かつ適切に使用するために、筋弛緩モニターを必要に応じて行う。特に持続注入により投与する場合は、モニターを用いて適切に注入速度を調節する。しかし新生児、乳幼児においては、様々な臓器機能が未熟であるとされ、通常の状態でもテタニー刺激によって減衰が生じる。

## (2) 禁忌

①本薬の成分または臭化物に対して過敏症の既往歴のある患者

②重症筋無力症、筋無力症候群の患者◆これらの患者では非脱分極性筋弛緩薬に対する感受性が極めて高い。

## (3) 慎重投与

①呼吸困難および気道閉塞のある患者◆換気不全により、患者の自発呼吸の再開が遅れることがある。

②肝疾患、胆道疾患または腎疾患の患者◆本薬の排泄が遅れるため作用が遷延することがある。

③気管支喘息の患者◆喘息発作、気管支痙攣を起こすことがある。

④電解質異常(低カリウム血症、低カルシウム血症、高マグネシウム血症等)、低蛋白血症、脱水症、アシドーシス、高二酸化炭素血症の患者◆本薬の作用が増強されることがある。

⑤低体温麻酔および低体温灌流法による人工心肺使用の患者◆作用が増強し、作用持続時間が延長することがある。

⑥重症筋無力症、筋無力症候群の患者を除く神経筋疾患の患者(筋ジストロフィー、筋緊張症候群、先天性ミオパシー、脊髄性筋萎

縮症、ギラン・バレー症候群等)またはポリオ罹患後の患者◆本薬の作用の増強または減弱が生じることがある。

⑦心拍出量の低下が認められる患者◆作用発現時間が遅延し、また作用が遅延することがある。

⑧肥満の患者◆実体重で投与量を算出した場合、作用持続時間が延長し回復が遅延することがある。

⑨熱傷の患者◆筋弛緩薬の作用が抑制されることが知られている。

#### (4) 副作用

①ショック、アナフィラキシー様症状◆ショック、アナフィラキシー様症状(気管支痙攣、血圧低下、頻脈、全身発赤等)を起こすことがあるので、常に適切な処置ができるようにする。スキサメトニウムで過去にアナフィラキシー反応が生じた患者では注意する。気管支喘息の患者では、喘息発作、気管支痙攣を起こすことがある。

②遷延性呼吸抑制◆筋弛緩作用が遅延することがあるので、このような場合には自発呼吸が回復するまで呼吸管理を行う。呼吸困難および気道閉塞のある患者では、換気不全により患者の自発呼吸の再開が遅れることがある。

③横紋筋融解症◆類薬で筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中および尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることが報告されているので、このような場合は直ちに投与を中止するなど適切な処置を行う。

#### (5) その他の注意点

①難聴◆本薬物に特有ではないが、他の非脱分極性筋弛緩薬を呼吸管理目的として長期投与された重症の新生児、乳児に難聴を生じたという報告がある。

②血管痛◆小児への静注時、50～80%に血管痛を生じ、就眠後に投与しても逃避行動が認められることがある。これは、ケタミンやレミフェンタニルによる事前投与で予防することができる<sup>16,17)</sup>。

#### (6) 他の薬物との相互作用

##### ①増強作用

a) 吸入麻酔薬◆イソフルラン、セボフルラン、エンフルラン、ハロタン、エーテル等

b) カリウム排泄型利尿薬◆フロセミド、チアジド系

c) 低カリウム血症により本薬の作用が増強されることがある。

d) 抗生物質(アミノグリコシド系、リンコマイシン系、ポリペプチド系、アシルアミノペニシリン系)、MAO 阻害薬、プロタミン製剤、β遮断薬、リドカイン、プピバカイン、メトロニダゾール、カルシウム拮抗薬、シメチジン、マグネシウム塩製剤、キニジン、キニーネ、リチウム塩製剤、フェントイン

##### ②減弱作用

a) 塩化カルシウム製剤、塩化カリウム製剤、プロテアーゼ阻害薬(ガベキサート、ウリナスタチン)

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

##### ③可変的作用

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

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

## 5) 参考文献

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

- 1) Foldes FF, Nagashima H, Nguyen HD, et al : The neuromuscular effects of ORG9426 in patients receiving balanced anesthesia. *Anesthesiology* 1991 ; 75 : 191-196 ( I )
- 2) 新宮 興, 増澤宗洋, 表 圭一, 他 : Org9426 (臭化ロクロニウム)の筋弛緩作用－臭化ベクロニウムとの比較－. *麻酔* 2006 ; 55 : 1140-1148 ( I )
- 3) 小竹良文, 武田純三, 尾崎 眞 : Org9426 (臭化ロクロニウム)のボラス投与時における麻酔薬との相互作用検討試験. *麻酔* 2006 ; 55 : 873-879 ( I )
- 4) 高木俊一, 尾崎 眞, 岩崎 寛, 他 : Org9426 (臭化ロクロニウム)持続注入時における麻酔薬との相互作用. *麻酔* 2006 ; 55 : 963-970 ( I )
- 5) 鈴木孝浩, 佐伯 茂, 武田純三, 他 : バランス麻酔下の成人手術患者における Org9426 の薬物動態, 薬力学および安全性試験. *麻酔* 2006 ; 55 : 419-427 ( I )
- 6) Khuenl-Brady K, Castagnoli KP, Canfell PC, et al : The neuromuscular blocking effects and pharmacokinetics of ORG 9426 and ORG 9616 in the cat. *Anesthesiology* 1990 ; 72 : 669-674 (動物実験)
- 7) Wierda JM, Kleef UW, Lambalk LM, et al : The pharmacodynamics and pharmacokinetics of Org 9426, a new non-depolarizing neuromuscular blocking agent, in patients anaesthetized with nitrous oxide, halothane and fentanyl. *Can J Anaesth* 1991 ; 38 : 430-435 ( I )
- 8) Woelfel SK, Brandom BW, Cook DR, et al : Effect of bolus administration of ORG-9426 in children during nitrous-oxide halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1992 ; 76 : 939-942 ( II-a )

- 
- 9) Woelfel SK, Brandom BW, McGowan FX, et al : Neuromuscular effects of 600 µg/kg of rocuronium in infants during nitrous oxide-halothane anaesthesia. *Paediatr Anaesth* 1994 ; 4 : 173-177 (II-b) 1
- 10) Driessen JJ, Robertson EN, Van Egmond, et al : The time-course of action and recovery of rocuronium 0.3 mg/kg in infants and children during halothane anaesthesia measured with acceleromyography. *Paediatr Anaesth* 2000 ; 10 : 493-497 (II-a) 2
- 11) Bevan JC, Collins L, Fowler C, et al : Early and late reversal of rocuronium and vecuronium with neostigmine in adults and children. *Anesth Analg* 1999 ; 89 : 333-339 (II-a) 3
- 12) Baykara N, Woelfel S, Fine GF, et al : Predicting recovery from deep neuromuscular block by rocuronium in children and adult. *J Clin Anesth* 2002 ; 14 : 214-217 (II-a) 4
- 13) Eikermann M, Hunkemöller I, Peine L, et al : Optimal rocuronium dose for intubation during inhalation induction with sevoflurane in children. *Br J Anaesth* 2002 ; 89 : 277-281 (I) 5
- 14) Oztekin S, Hepaguslar H, Kilercik H, et al : Low doses of rocuronium during remifentanyl-propofol-based anesthesia in children : comparison of intubating conditions. *Paediatr Anaesth* 2004 ; 14 : 636-641 (II-a) 6
- 15) Saldien V, Vermeyen KM, Wuyts FL : Target-controlled infusion of rocuronium in infants, children, and adults : a comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic relationship. *Anesth Analg* 2003 ; 97 : 44-49 (II-a) 7
- 16) Liou JT, Hsu JC, Liu FC, et al : Pretreatment with small-dose ketamine reduces withdrawal movements associated with injection of rocuronium in pediatric patients. *Anesth Analg* 2003 ; 97 : 1294-1297 (I) 8
- 17) Kim JY, Kim JY, Kim YB, et al : Pretreatment with remifentanyl to prevent withdrawal after rocuronium in children. *Br J Anaesth* 2007 ; 98 : 120-123 (I) 9
- 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51

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

(別名：塩酸ロピバカイン)

●V 局所麻酔薬の「ロピバカイン塩酸塩水和物」の頁へ

●IX 産科麻酔薬の「ロピバカイン塩酸塩水和物」の頁へ

## 1) 薬理作用

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

## 2) 適応

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

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

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

## 3) 使用法

### (1) 硬膜外麻酔

- ① 鼠径部手術の術後鎮痛を目的とした仙骨硬膜外麻酔において、0.2%ロピバカイン1mL/kgによって4.5時間の効果持続時間が得られた。0.1%ロピバカインでは麻酔効果が弱く、0.3%ロピバカインでは運動麻痺が増強する<sup>4)</sup>。小児・乳児における仙骨硬膜外麻酔は、0.2%ロピバカインの使用により、安全に実施できると考えられる。
- ② 持続硬膜外投与について、3カ月から8歳までの小児を対象とした標準的な用量として、1mg/kgの単回投与後、0.4mg/kg/hrが示されている<sup>5)</sup>。しかし、3.5カ月の乳児に持続投与した際、最高血中濃度到達時間が48時間だったことから、1歳未満児には、36~48時間以上の連続投与は奨められないとする報告がある<sup>6)</sup>。

### (2) 伝達麻酔

- ① 神経ブロックにおいては、大量の局所麻酔薬を使用することが多いため、局所麻酔薬中毒に常に注意が必要である。長時間のブロックが必要な場合、ロピバカインはブピバカインと比較して中枢神経毒性および心血管毒性が軽微であることから、特に有用性が高い。多くの研究で0.5%および0.75%ロピバカインが、0.5%ブピバカインと比較して作用発現時間、効果持続時間、ブロック成功率において同等の効果を持つことが示されている<sup>7-9)</sup>。
- ② ボーラス投与量として最大3.0mg/kgまで、持続投与として0.4mg/kg/hr、6カ月未満の乳児・新生児ではボーラス投与量最大

1.5 mg/kg まで、持続投与 0.25 mg/kg/hr が推奨される<sup>10)</sup>。

#### 4) 注意点

- (1) **ロピバカイン中毒に伴う心血管系症状**◆ロピバカインによる神経ブロック実施中には偶発的な血管内注入が起こる可能性があり、その結果、全身痙攣、不整脈、心停止などが起こりうる。実際 2003～2008 年の間に、7 例の心停止が海外で、1 例の心停止が本邦で報告されている。その全てで蘇生に成功しているが、1 例は蘇生に難渋し、アドレナリンの静注を 1 mg × 1 回、2 mg × 2 回、5 mg × 2 回の総量 15 mg 必要とした<sup>11)</sup>。この症例では、低体温療法を併用したにもかかわらず、脳に低酸素性変化を認めた。ヒトが全身性痙攣を示す血漿中総ロピバカイン濃度は 1.4～3.6 μg/mL<sup>12)</sup>と推定されており、これ以上では心停止の危険がある。5.6 μg/mL の高い血漿中ロピバカイン濃度でも中枢神経毒性および心毒性を示さなかったとの報告<sup>13)</sup>もあるが、過量投与および血管内注入によって局所麻酔薬中毒が生じる可能性を常に考えておく必要がある。
- (2) **血管内誤注入**◆健常ボランティアを対象とした研究では、0.5%ロピバカインまたはレボロピバカインをそれぞれ血管内注入したとき、中枢神経症状が出現しはじめた投与量はそれぞれ 39.2 ± 17.54 mg (7.84 mL)、36.9 ± 8.55 mg (7.38 mL)であった<sup>14)</sup>。つまりこれよりも低濃度の局所麻酔薬使用中中枢神経症状が出現するのは、かなり大量の局所麻酔薬が血管内に注入されたときであり、そのことから考えると臨床使用量では仮に中枢神経症状が出現しなくても血管内誤注入を除外することは難しい。

#### 5) 参考文献

- (本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：I：ランダム化比較試験、II-a：非ランダム化比較試験、II-b：コホート研究または症例対照研究、II-c：時系列研究または非対照実験研究、III：権威者の意見、記述疫学)
- 1) Ohmura S, Kawada M, Ohta T, et al : Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine-, levobupivacaine-, or ropivacaine-infused rats. *Anesth Analg* 2001 ; 93 : 743-748 (動物実験)
  - 2) McCann ME, Sethna NF, Mazoit JX, et al : The pharmacokinetics of epidural ropivacaine in infants and young children. *Anesth Analg* 2001 ; 93 : 893-897 (I)
  - 3) Habre W, Bergesio R, Johnson C, et al : Pharmacokinetics of ropivacaine following caudal analgesia in children. *Paediatr Anaesth* 2000 ; 10 : 143-147 (I)
  - 4) Bosenberg A, Thomas J, Lopez T, et al : The efficacy of caudal ropivacaine 1, 2 and 3 mg/ml for postoperative analgesia in children. *Paediatr Anaesth* 2002 ; 12 : 53-58 (II-a)
  - 5) Hansen TG, Ilett KF, Lim SI, et al : Pharmacokinetics and clinical efficacy of long-term epidural ropivacaine infusion in children. *Br J Anaesth* 2000 ; 85 : 347-353 (II-a)
  - 6) Ivani G : Ropivacaine: is it time for children? *Paediatr Anaesth* 2002 ; 12 : 383-387 (III)
  - 7) Bertini L, Tagariello V, Mancini S, et al : 0.75% and 0.5% ropivacaine for axillary brachial plexus block : a clinical comparison with 0.5% bupivacaine. *Reg Anesth Pain Med* 1999 ; 24 : 514-518 (I)
  - 8) Casati A, Fanelli G, Cappelleri G, et al : A clinical comparison of ropivacaine 0.75% ropivacaine 1% or bupivacaine 0.5% for interscalene brachial plexus anaesthesia. *Eur J Anaesth* 1999 ; 16 : 784-789 (I)
  - 9) Liisanantti O, Luukkonen J, Rosenberg PH : High-dose bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in axillary brachial plexus block. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004 ; 48 : 601-606 (I)
  - 10) Doyle E : *Paediatric Anaesthesia*. Oxford University Press, New York, 2007 (III)
  - 11) Lascarrou J-B, Thibaut F, Malinovsky JM : Cardiac arrest after axillary plexus anaesthesia with ropivacaine in a chronic kidney failure dialysis patient. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008 ; 27 : 495-498 (症例報告)
  - 12) Petitjeans F, Mion G, Puidupin M, et al : Tachycardia and convulsions induced by accidental intravascular injection of ropivacaine during sciatic block. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002 ; 46 : 616-617 (III)
  - 13) Behnke H, Worthmann F, Cornelissen J, et al : Plasma concentration of ropivacaine after intercostal blocks for video-assisted thoracic surgery. *Br J Anaesth* 2002 ; 89 : 251-253 (I)
  - 14) Stewart J, Kellett N, Castro D : The central nervous system and cardiovascular effects of levobupivacaine and ropivacaine in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2003 ; 97 : 412-416 (I)



# 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: ブプレノルフィン塩酸塩  
p.65 (痛-28) 「4) 注意点 (1) 禁忌」の「⑥妊婦または妊娠している可能性のある婦人」を削除した。  
p.66 (痛-29) 「(3) 妊産婦, 授乳婦等」を削除し, 以降, 番号をずらした。
- 改訂) V. 局所麻酔薬: リドカイン塩酸塩  
p.132 (局-11) 「3) 用法」の冒頭に, 使用状況と局所麻酔薬中毒の回避法と対処法を追加した。「4) 注意点 (1) 基本的注意点」の「②硬膜外・中枢神経疾患および脊髄脊髄に腫瘍ないし結核等がある患者では, 病状が増悪することがある。」「③血液凝固障害や抗凝固薬投与中の患者では, 血腫形成や脊髄への障害をきたすことがあり, 脊柱に著明な変形がある場合は脊髄や神経の損傷を起こすことがある。」「⑤アルカリ性注射液(炭酸水素ナトリウム液等)との配合により, リドカインが析出する。」を削除した。
- 改訂) V. 局所麻酔薬: ロピバカイン塩酸塩水和物  
p.137 (局-16) 「4) 注意点」に「(2) 血管内誤注入」を追加した。
- 改訂) VIII. 循環作動薬: アドレナリン  
p.188 (旧 p.186) (循-6) 「3) 用法 (7) 局所麻酔薬の血管内誤投与の早期診断」の調製法を「10mL に対して 0.2mL」を「20mL に対して 0.1mL」に変更した。
- 更新) 執筆者一覧(第3版)
- 2012.10.31 第3版 第3訂 ペイン・その他領域(XI章, XII章) 公開  
ペイン・その他領域の公開に伴い, 一部改訂  
(新規 107 項目, 改訂 3 項目, 執筆者一覧更新)
- 新規) XI. ペイン(75 項目), XII. その他(32 項目)
- 改訂) II. 鎮痛薬・拮抗薬: フェンタニル塩酸塩  
p.60 (痛-23) 「3) 用法 (フェンタニル注射液について) (2) 激しい疼痛(術後疼痛, 癌性疼痛など)に対する鎮痛②硬膜外投与」の「術後痛に対しては, 25～100 $\mu$ 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) 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) 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) 用法の(2)麻酔前投薬に、「ただし、添付文書上は体重50kgであれば100mgまで可ということではあるが、不眠時使用量が1回20mgまでであること、また臨床試験でも1日量60mgまでの投与実績しかないことに留意すべきである。」を追加した。

## 改訂)I. 催眠鎮静薬：ジアゼパム

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

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

## 改訂)I. 催眠鎮静薬：デクスメトミジン塩酸塩

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

## 改訂)I. 催眠鎮静薬：ニトラゼパム

p.21 (眠-17) 2) 適応の「(1)不眠症」を「(1)不眠症(特に、中途覚醒や早朝覚醒など睡眠の維持に問題のあるタイプの不眠症)」に変更した。4) 注意点の(1)基本的注意点の解説中、「転倒・転落<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) 用法に、新たに「(1)基本的注意」として、剤形や用量に関する説明を挿入し、元の(1)以降の番号にずらした。

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

疹性膿疱症<sup>12)</sup>、ヒビ症候群<sup>13)</sup>が報告されている。」を追加した。

改訂)I. 催眠鎮静薬：フルニトラゼパム

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

改訂)I. 催眠鎮静薬：フルマゼニル

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

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

改訂)I. 催眠鎮静薬：プロチゾラム

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

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

改訂)I. 催眠鎮静薬：ミダゾラム

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

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

改訂)II. 鎮痛薬・拮抗薬：インドメタシン

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

改訂)II. 鎮痛薬・拮抗薬：ケトプロフェン

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

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

改訂)II. 鎮痛薬・拮抗薬：フェンタニルクエン酸塩

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

改訂)II. 鎮痛薬・拮抗薬：ブプレノルフィン塩酸塩

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

改訂)III. 静脈関連薬：ケタミン塩酸塩

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

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

- p.88 (静-3) 4) 注意点(1) 基本的注意点の④を、元の「④ケタミンは、口腔内および気道分泌物を増加させ、気道閉塞・喉頭痙攣誘発の危険性因子となるため、分泌物抑制薬としてアトロピンの事前投与が推奨される。」から「④ケタミン投与後の有害事象として、筋緊張の亢進と嘔気・嘔吐が高頻度に認められる。喉頭痙攣や口腔・気道分泌物の増加は稀であるため、アトロピンの事前投与は必ずしも必要ない<sup>3)</sup>。」に変更した。(2)薬物相互作用で、元の「②β遮断薬」と「③急性・慢性アルコール中毒患者」を削除した。(3)禁忌の中にあつた慎重投与の「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、パンクロニウムに関する内容を削除した。

改訂)VII. 輸液・電解質液：アルブミン製剤

p.162 (輸-4) 3)使用法の3段落目の中ほど、元あった「SAFE studyでは～見つけることが大切であると<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) 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) 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) 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) 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：ププレノルフィン塩酸塩

p.346 (産-68) 1) 薬理作用 (3) 薬物動態②に「なお、この投与量では母体および胎児に対する副作用を認めず、新生児のアプガースコアや神経行動学的検査およびその後の哺乳力にも異常を認めていない<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：レボピバカイン塩酸塩

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

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

改訂)IX. 産科麻酔薬：レミフェンタニル

p.383 (産-105) 3) 使用法(2)経膈分娩時の鎮痛②の中で、元あった「～持続投与量を0.1μg/kg/minまで漸増させる方法が、母児への副作用の出現が少なく、局所麻酔への転向も5%と少なかったと報告されている<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ピバカインに比較して1.3～1.5倍の用量が必要である。等用量を投与する場合には、ロピバカインの中枢神経毒性や心毒性はプピバカインおよびレボピバカインよりも低いと考えるべきである。」を追加した。2)適応に「(3)術後鎮痛(持続硬膜外投与)」と「(4)浸潤麻酔」を追加した。また、ロピバカインの一部の適応外使用が保険診療として認められたことについての解説を追加した。

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

改訂)X. 小児麻酔薬：デクスメトミジン塩酸塩

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

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

改訂)X. 小児麻酔薬：ドロペリドール

p.417 (児-24) 1)薬理作用の(2)薬効の③の解説に「ドロペリドールの術後嘔気と術後嘔吐の予防効果は同等であるが、その作用時間は短い<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, ロピバカインの中樞神経毒性や心毒性はプビバカインおよびレボプビバカインよりも低いと考えるべきである。」を追加した。2) 適応に「(3) 術後鎮痛(持続硬膜外投与)」と「(4) 浸潤麻酔」を追加した。

改訂) XI. ペイン: アセトアミノフェン

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

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

改訂) XI. ペイン: インドメタシン

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

改訂) XI. ペイン: ケトプロフェン

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

p.467 (ペ-11) 4) 注意点(基本的注意点)の②を「②慎重投与」, ③を「③併用注意」として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(中樞神経抑制及び呼吸抑制を悪化させることがある)」, 「⑤モノアミン酸化酵素阻害薬を投与中の患者, または投与中止後 14 日以内の患者」, 「⑥治療により十分な管理がされていない癲癇患者(症状が悪化するこ

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

改訂) XI. ペイン：フェンタニルケエン酸塩(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) 基本的注意点に「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, ガバベンチン

p.548 (ペ-92) 頁のタイトルを「ガバベンチン, プレガバリン」から「プレガバリン, ガバベンチン」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) 禁忌の中にあつた慎重投与の「①急性・慢性アルコール中毒患者」と「②β遮断薬を使用中の患者」を(4)慎重投与に移動し, 以降の番号をずらした。「③癲癇および痙攣性疾患患者」を「③痙攣発作の既往歴のある患者」に変更した。

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

#### 改訂) XI. ペイン: バクロフェン

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

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

p.583 (ペ-127) 1) 薬理作用(2)薬効①血圧低下作用の後半にあつた「臨床試験 350例において低血圧麻酔における血圧下降の有効率は80%, 出血減少の有効率は70%, 術中異常高血圧における血圧下降度の有効率は83%であつた<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, 抗痙攣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, ゾレドロン酸水和物)

p.604 (ペ-148) 頁タイトルに「ゾレドロン酸水和物」を追加した。

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

改訂) XII. その他: ドロペリドール

p.640 (他-22) 1) 薬理作用(2) 薬効③を「③ドロペリドールは制吐作用を持つが, 鎮痛作用はないと考えられている。2.5mg 未満の少量で, 嘔気・嘔吐の予防および治療に用いられている<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  
 長槽 巧  
 成瀬 智  
 南波 まき  
 西江 宏行  
 西川 幸喜  
 西川 俊昭  
 仁科 かほる  
 西部 伸一  
 西村 欣也  
 西村 涉  
 西脇 公俊  
 野萱 純子  
 野口 いづみ  
 野口 純一  
 野村 実  
 橋口 さおり  
 花崎 元彦  
 馬場 洋  
 林 英明  
 林 行雄  
 林 玲子  
 林田 眞和  
 原 哲也  
 樋口 秀行  
 広木 公一  
 廣田 和美

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