

麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第4版

Ⅳ 吸入麻酔薬

イソフルラン(isoflurane).....	118	一酸化窒素(nitric oxide:NO).....	134
セボフルラン(sevoflurane).....	121	空気(air).....	137
デスフルラン(desflurane).....	125	酸素(oxygen).....	139
ヘリウム(helium).....	128	二酸化炭素(Carbon dioxide).....	142
亜酸化窒素(nitrous oxide).....	130		

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

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

●ジェネリック医薬品については各企業の添付文書を確認されたい

イソフルラン isoflurane

●IX 産科麻酔薬の「イソフルラン」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序

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

(2) 薬効

①麻酔作用

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

②中枢神経への作用

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

a) 脳波

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

b) 脳血流

イソフルラン1.1 MAC を吸入させ体循環圧を保持した状態において、覚醒時と比較して脳血流は 19% 増加する⁵⁾。また脳酸素消費量は低下する(ネコ)⁶⁾。1.5 MAC 程度ならPaCO₂ に対する脳血管の反応性が保たれ、過換気により頭蓋内圧を低下させうる。

③神経筋接合部への作用

神経筋伝達を抑制し、筋弛緩作用を示す。

④呼吸器系への作用

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

⑤循環器系への作用

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

⑥肝臓への作用

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

⑦腎臓への作用

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

(3) 薬物動態

①血中濃度

健康成人に本薬 1.2 または 1.8%を1 時間吸入させると、動脈血中濃度は速やかに上昇した。吸入終了時の動脈血中濃度はそれぞれ、

平均 7.1 mg/dL、10.1 mg/dL であった。吸入中止 10 分後(覚醒時間とほぼ一致)の動脈血中濃度はそれぞれ、平均 1.7 mg/dL、2.9 mg/dL と、速やかに低下した。消失半減期は第 1 相半減期が 2.2 ～ 2.8 分、第 2 相半減期が 50.2 ～ 51.0 分であった。	1
②代謝・排泄	3
手術患者をイソフルラン1.2%で 1 ～ 2 時間麻酔したとき、平均 92.3%が未変化体のまま呼気中より排泄された。平均0.43%が有機および無機フッ化物として尿中に排泄され、本薬の代謝率はきわめて低い ⁹⁾ 。	4
2) 適応	7
(1) 全身麻酔時の導入および維持	8
(2) 喘息重積発作	9
(3) 痙攣重積発作	10
3) 使用法	12
(1) 導入	13
睡眠量の静脈麻酔薬を投与し、イソフルランと酸素もしくは酸素・亜酸化窒素混合ガスとで導入する。また、イソフルランと酸素もしくは酸素・亜酸化窒素混合ガスでも導入できる。最初 0.5% から始めて徐々に濃度を上げ、手術に必要な濃度にすることが望ましい。通常 4.0% 以下の濃度で導入できる。	14
(2) 維持	17
患者の臨床徴候を観察しながら、酸素または酸素・亜酸化窒素混合ガスと併用し、最小濃度で外科的麻酔状態を維持する。通常、2.5% 以下の濃度で維持できる。	18
(3) 喘息重積発作	20
気道内圧・循環動態・動脈血液ガス分析などをモニターし、必要最小濃度で用いる。	21
(4) 痙攣重積発作 ^{10,11)}	22
他の抗痙攣療法が不十分な場合、人工呼吸器管理の下、イソフルランを低濃度から開始し、痙攣が止まるまで濃度を上げていく。通常 1%以下の濃度で脳波の抑制がみられ、数分で burst and suppression(BSP)となっていく。BSP の出現を目安に濃度を上げ、痙攣が止まったらその濃度を維持し、徐々に脳波が抑制される最小濃度に調節する。維持療法のためフェニトインを静脈投与したあとにイソフルランを中止する。	23
4) 注意点	28
(1) 基本的注意点	29
①麻酔を行う際は、原則としてあらかじめ絶食させておくこと。	30
②麻酔中は気道に注意して、呼吸・循環に対する観察を怠らないこと。	31
③麻酔の深度は手術、検査に必要な最低の深さにとどめること。	32
④正確な濃度の気体を供給できるイソフルラン専用気化器を使用すること。	33
(2) 禁忌	34
①本薬または他のハロゲン化麻酔薬に対して過敏症のある患者	35
②血族に悪性高熱がみられた患者(悪性高熱があらわれやすいとの報告がある)。	36
(3) 副作用	37
①悪性高熱	38
②呼吸	39
呼吸抑制が起こる。また、咳、喉頭痙攣などが起こることがある。	40
③循環	41
用量依存性に血圧低下が起こる。また、頻脈が起こることがある。	42
④肝障害	43
一過性の逸脱酵素上昇から致死的肝障害に至るまでの様々な程度で肝障害が発生するが、発生頻度はまれである。	44
⑤一酸化炭素発生	45
乾燥した二酸化炭素吸収剤(ソーダライム、バラライム)を用いると一酸化炭素が発生しやすい。水分を含んだ二酸化炭素吸収剤では一酸化炭素は発生しない。乾燥した二酸化炭素吸収剤は使用すべきではない。	46
⑥消化器症状	48
術後悪心・嘔吐が起こることがある。	49
⑦本邦でみられていない海外での副作用報告	50
a) 術後イレウス(米国、ドイツの添付文書より)	51

b) 白血球の増加(ドイツの添付文書より)

c) 知的機能のわずかな低下(米国の添付文書より)

(4) 併用注意薬物

① アドレナリン

イソフルランは、セボフルランよりも不整脈が発生しやすい。麻酔中のヒト50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量は6.7 µg/kg(粘膜下投与)である¹²⁾。この量は60 kgのヒトの場合、20万倍アドレナリン希釈液(5 µg/mL)80 mLに相当する。

② 非脱分極性筋弛緩薬

イソフルランは非脱分極性筋弛緩薬の作用を増強するため、本薬による麻酔中に非脱分極性筋弛緩薬を投与する場合には減量する。

(5) 高齢者

副作用発現率は年齢と相関して高くなるので注意すること。

5) 参考文献

- 1) Cameron CB, Robinson S, Gregory GA : The minimum anesthetic concentration of isoflurane in children. *Anesth Analg* 1984;63:418-420
- 2) Stevens WD, Dolan WM, Gibbons RT, et al : Minimum alveolar concentrations (MAC) of isoflurane with and without nitrous oxide in patients of various ages. *Anesthesiology*;1975:197-200
- 3) Zhou HH, Norman P, DeLima LG, et al : The minimum alveolar concentration of isoflurane in patients undergoing bilateral tubal ligation in the postpartum period. *Anesthesiology* 1995;82:1363-1368
- 4) Detsh O, Schneider G, Werner C, et al : Increasing isoflurane concentration may cause paradoxical increase in the EEG bispectral index in surgical patients. *Br J Anaesth* 2000;84:33-37
- 5) Murphy FL Jr, Kennell EM, Johnstone RE, et al: The effects of enflurane, isoflurane, and halothane on cerebral blood flow and metabolism in man. *Abstracts of Scientific Papers, annual meeting of the American Society of Anesthesiologists, 1974*, pp 61-62
- 6) Todd MM, Drummond JC : A comparison of the cerebrovascular and metabolic effects of halothane and isoflurane in the cat. *Anesthesiology* 1984;60:276-282. (動物実験)
- 7) Noldge GFE, Priebe HJ, Kopp KH : Differences in effects of isoflurane and enflurane on splanchnic oxygenation and hepatic metabolism in the pig. *Anesth Analg* 1990;71:258-267 (動物実験)
- 8) Matsumoto N, Koizumi M, Sugai M : Hepatolobectomy-induced depression of hepatic circulation and metabolism in the dog is counteracted by isoflurane, but not by halothane. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:850-854 (動物実験)
- 9) 酒井資之, 大隅昭幸, 矢野博文, 他 : イソフルレンの吸収, 分解, 排泄に関する臨床的研究. *麻酔* 1987;36:1560-1565
- 10) 興水健治 : 抗痙攣薬. *救急医学* 2008;30:825-829
- 11) Mirsattari SM, Sharpe MD, Young B : Treatment of refractory status epilepticus with unhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Arch Neurol* 2004;61:1254-1259
- 12) Johnston RR, Eger EI II, Wilson C : A comparative interaction of epinephrine with enflurane, isoflurane, and halothane in man. *Anesth Analg* 1976;55:709-712

セボフルラン sevoflurane

●IX 産科麻酔薬の「セボフルラン」の頁へ ●X 小児麻酔薬の「セボフルラン」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序

吸入麻酔薬は、細胞膜の物理化学的性質、各種蛋白の高次構造、各種受容体・イオンチャネル、シナプス伝達など、ほとんど全ての生命現象に対して可逆的な影響を与える。吸入麻酔薬による全身麻酔の作用機序は解明されていない¹⁾。

近年の分子学的、脳波など電気生理学的、および機能的磁気共鳴画像法などの研究手法でセボフルランの麻酔作用に関して前頭部と頭頂部の皮質部領域および視床核の間で機能的な相互作用が損なわれていることが報告されている²⁾。

しかし、原因の相互作用については未だ不明である。

(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26%、40歳で2.1%と報告されている³⁾。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⁴⁾。

従来、成人のMACは1.71%とされてきたが、MACの年齢依存を考慮すると、ほぼ60歳の患者における値である。80歳では1.4%にまで減少する。

②中枢神経系への作用

癲癇の既往のある患者に対してセボフルランを投与したとき、棘波、棘・徐波複合波などの突発性異常波がイソフルランよりも高率に出現した。既往のない患者ではどちらの吸入麻酔薬でも異常脳波は出現しなかった⁵⁾。脳圧亢進はみられないが、脳圧亢進のある患者では、過換気など脳圧を下げる処置を行いつつ注意して使用する必要がある。

③呼吸・循環器系への作用

麻酔深度が深まるにつれ、呼吸抑制が生じる。気道刺激性は少ない⁶⁾。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⁷⁾。セボフルラン投与により心係数が低下し、用量依存的に体血管抵抗を減少させる結果、血圧の低下がみられるが、イソフルランに比較して心拍数の増加はみられない。セボフルラン単独麻酔中のカテコラミン投与による不整脈発生は揮発性吸入麻酔薬の中では比較的少ない⁸⁾。

④筋弛緩作用

筋弛緩薬の作用時間を延長し、単独でも筋弛緩作用を示す。

⑤臓器保護作用

揮発性吸入麻酔薬は心筋保護効果を有することが動物実験等で示されており、臨床試験では人工心肺を用いた心臓手術でセボフルランはプロポフォールに比べて死亡率改善など心保護効果を有したと報告するもの¹³⁾もあるが、両群に差がなかったと報告するもの¹⁴⁾もあり、未だ議論されている。

⑥抗炎症作用

分離肺換気を用いた肺切除術でセボフルランは局所の炎症反応を抑制し、一部の研究では加えて術後肺合併症を抑制したと報告されている^{15,16)}。

(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康人で21時間であるが、肝機能障害患者で23時間、高齢者で24時間、腎機能低下患者では33時間に延長する。

2) 適応

適応は全身麻酔のみとされている。

(1) 全身麻酔の導入および維持

(2) 喘息急性増悪(重篤発作)

①EBMに基づいた喘息治療ガイドライン(作成：厚生労働省医療技術評価総合研究喘息ガイドライン班)

喘息症状(急性増悪)において、追加治療として「全身麻酔(イソフルラン・セボフルラン・エンフルランなどによる)を考慮する」と記載されている。

②NIH(National Institute of Health)による「喘息の診断・管理ガイドライン(Guideline for Diagnosis and Management of Asthma)」に

おいて吸入麻酔薬を用いた全身麻酔の適応についての記述はみられない。UpToDate(<http://www.uptodate.com/home/index.html>)によれば、重症の喘息に対する麻酔の応用は1930年代より試みられているが、吸入麻酔薬については症例報告、動物実験モデルの他に

十分な根拠がなく、代替的、実験的治療の範疇と考えられる¹³⁻¹⁷⁾。

3) 使用法

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

(1) 麻酔導入

導入におけるセボフルランの使用は次のように行う。

①従来の急速導入法での併用

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

②急速吸入導入

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

a) 導入時の濃度

欧米の報告の多くでは8%を用いた導入が行われている¹⁸⁾。導入に用いる吸入濃度を比較した研究では、8%の吸入濃度による導入の方が、3%による導入よりも、第2期の持続時間が短く、速やかに第3期に移行し、循環系の安定性は同等である¹⁹⁾。高濃度セボフルランを投与するときは、患者の年齢と臨床状態にあわせて調節する必要がある。

b) 緩徐導入に関する注意

気道刺激性が少ないため、従来行われてきた吸入濃度を漸増する、いわゆる緩徐導入による導入は必須ではない。緩徐導入は導入時間が延びるだけでなく、導入中に体動や興奮などの副作用の発生率が高くなる²⁰⁾。

(2) 麻酔維持

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

(3) その他

動物実験においては、吸入麻酔薬を脂肪乳剤と混和してエマルジョンを作成し、静注して全身麻酔を管理する方法が開発^{21,22)}されている。従来、吸入麻酔薬の静注は肺損傷を引き起こし、致命的とされてきたが^{23,24)}、おそらく相対的に大量の麻酔薬が気化することによる障害が主体で、適切な量をエマルジョンとして投与すれば、吸入と同様の効果の得られる可能性がある。なお実験的に、ヒトの硬膜外腔へハロタンを投与した報告もある²⁵⁾。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①術前の絶飲食

②麻酔の深度は手術・検査・患者の状態を考慮して調節する。

③ MAC の年齢依存

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

④高濃度セボフルラン投与時の注意

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

a) セボフルラン投与の中止

b) 気道確保

c) 補助または調節呼吸による酸素投与

d) 循環機能の維持

⑤他の薬剤・麻酔法との併用

鎮痛薬(フェンタニル、レミフェンタニル)、 α 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	1
②その他の副作用	2
③腎障害	3
④肝・腎機能	4
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 ²⁶⁾ 。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 ^{27,28)} 。	5
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 ²⁹⁾ 。	6
a) 新鮮ガス流量 2 L/min 以下の低流量麻酔では、セボフルラン使用量が 2 MAC/hr を超えないようにする(米国における使用基準)。	7
b) 新鮮ガス流量 1 L/min 以下の低流量麻酔は推奨できない(米国における使用基準)。	8
c) 血清クレアチニン1.5 mg/dL 以上の患者での安全性は確立されていない(米国における使用基準)。	9
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。	10
(4) 痙攣	11
セボフルランはイソフルランに比べて強い異常脳波誘発作用がある ⁵⁾ 。小児または若年者、痙攣の既往のある患者での使用では痙攣誘発の可能性のあることに注意する。	12
(5) 高齢者	13
高齢者では MAC が低下することを考慮し、患者の状態を注意深く観察しながら投与濃度を調節する。特に、亜酸化窒素併用時には非併用時よりMAC 低下の程度が大きいことに注意する必要がある。	14
5) 参考文献	15
1) Campagna JA, Miller KW, Forman SA : Mechanisms of action of inhaled anesthetics. N Engl J Med 2003;348:2110-2124	16
2) Palanca BJA, Avidan MS, Mashour GA : Human neural correlates of sevoflurane-induced unconsciousness. Br J Anaesth 2017;119:573-582	17
3) Nickalls RWD, Mapleson WW : Age-related iso-MAC charts for isoflurane, sevoflurane and desflurane in man. Br J Anaesth 2003;91:170-174	18
4) Eger EI : Age, minimum alveolar anesthetic concentration, and minimum alveolar anesthetic concentration-awake. Anesth Analg 2001;93:947-53	19
5) Iijima T, Nakamura Z, Iwao Y, et al : The epileptogenic properties of the volatile anesthetics sevoflurane and isoflurane in patient with epilepsy. Anesth Analg 2000;91:989-995	20
6) Doi M, Ikeda K : Airway irritation produced by volatile anaesthetics during brief inhalation : Comparison of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane. Can J Anaesth 1993;40:122-126	21
7) Katoh T, Ikeda K : A comparison of sevoflurane with halothane, enflurane, and isoflurane on bronchoconstriction caused by histamine. Can J Anaesth 1994;41:1214-1219	22
8) Hayashi Y, Sumikawa K, Tashiro C, et al : Arrhythmogenic threshold of epinephrine during sevoflurane, enflurane, and isoflurane anesthesia in dogs. Anesthesiology 1988;69:145-147	23
9) Bonanni A, Signori A, Alicino C, et al: Volatile anesthetics versus propofol for cardiac surgery with cardiopulmonary bypass -Meta-analysis of randomized trials-. Anesthesiology 2020;132:1429-1446	24
10) Landoni G, Lomivorotov VV, Neto N, et al: Volatile anesthetics versus total intravenous anesthesia for cardiac surgery. N Engl J Med 2019;380:1214-1225	25
11) De Conno E, Steuer MP, Wittlinger M, et al: Anesthetic-induced improvement of the inflammatory response to one-lung ventilation. Anesthesiology 2009;110:1316-1326	26
12) de la Gala F, Pineiro P, Reyes A, et al: Postoperative pulmonary complications, pulmonary and systemic inflammatory responses after lung resection surgery with prolonged one-lung ventilation. Randomized controlled trial comparing intravenous and inhalational anesthesia. Br J Anaesth 2017;119:655-663	27
13) Rosseel P, Lauwers LF, Baute L : Halothane treatment in life-threatening asthma. Intensive Care Med 1985;11:241-246 (症例報告)	28
14) 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)	29
15) Bierman MI, Brown M, Moren O, et al : Prolonged isoflurane anesthesia in status asthmaticus. Crit Care Med 1986;14:832-833 (症例)	30

報告)	1
16) 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)	2 3
17) 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)	4 5
18) Thwaites A, Edmonds S, Smith I : Inhalation induction with sevoflurane : A double-blind comparison with propofol. Br J Anaesth 1997;78:356-361	6 7
19) Hall JE, Ebert T, Harmer M : Induction characteristics with 3% and 8% sevoflurane in adults : An evaluation of the second stage of anaesthesia and its haemodynamic consequences. Anaesthesia 2000;55:545-550	8 9
20) Yurino M, Kimura H : Induction of anesthesia with sevoflurane, nitrous oxide, and oxygen a comparison of spontaneous ventilation and vital capacity rapid inhalation induction (VCRII) techniques. Anesth Analg 1993;76:598-601	10 11
21) Yang XL, Ma HX, Yang ZB, et al : Comparison of minimum alveolar concentration between intravenous isoflurane lipid emulsion and inhaled isoflurane in dogs. Anesthesiology 2006;104:482-487 (動物実験)	12 13
22) Zhou JX, Luo NF, Liang XM, et al : The efficacy and safety of intravenous emulsified isoflurane in rats. Anesth Analg 2006;102:129-134 (動物実験)	14 15
23) Dwyer R, Coppel DL : Intravenous injection of liquid halothane. Anesth Analg 1989;69:250-255 (症例報告)	16
24) Sutton J, Harrison GA, Hickie JB : Accidental intravenous injection of halothane. Br J Anaesth 1971;43:513-520 (症例報告)	17
25) Suwa K : Epidurally administered halothane vapor potentiates mepivacaine-induced anesthesia : a report of 10 cases. J Anesth 1988;2:90-93 (症例報告)	18 19
26) 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	20 21
27) Mazze RI, Jamison RL : Low-flow (1L/min) sevoflurane : Is it safe Anesthesiology 1997;86:1225-1227	22
28) Eger EI. Compound A : Does it matter? Can J Anaesth 2001;48:427-430	23
29) 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	24 25
	26
	27
	28
	29
	30
	31
	32
	33
	34
	35
	36
	37
	38
	39
	40
	41
	42
	43
	44
	45
	46
	47
	48
	49
	50
	51

デスフルラン desflurane

●IX 産科麻酔薬の「デスフルラン」の頁へ ●X 小児麻酔薬の「デスフルラン」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序

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

(2) 薬効

①麻酔作用

健常成人及び手術患者で麻酔の導入及び覚醒は非常に速やかである。麻酔深度は容易に調節できる。最小肺泡濃度(MAC)は純酸素併用下で9ヶ月で10.0%、4歳で8.6%、25歳で7.3%、45歳で6.0%、70歳で5.2%と年齢を経るにつれて減少する^{1,2)}。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³⁾。1.0MACにおけるPaCO₂への反応性は保たれる³⁾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⁴⁾。

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⁵⁾。末梢血管抵抗は低下し、濃度依存性に血圧を低下させる。心筋のアドレナリンに対する感受性を高めるが、7～13μg/kg以下のアドレナリン投与では心室性不整脈を有意に誘発しない。またQTc間隔延長作用は他の揮発性吸入麻酔薬と同様である⁶⁾。

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⁷⁾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。フッ化吸入麻酔薬の中で最も酸化的代謝を受ける程度が低く、最も肝障害の発生頻度が低い⁸⁾。

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。

⑦免疫系への作用

高度侵襲手術における、術中のIL-6やIL-8の産生抑制を介した抗炎症作用による臓器保護効果が確認されている⁹⁾。

(3) 薬物動態

①分布

デスフルラン6.0%を30分間吸入したとき、F_A/F_I(吸入濃度に対する終末呼気濃度の割合)は、吸入開始3分後では0.702、吸入開始30分後では0.890に達した。また、F_A/F_{A0}(吸入中の最終終末呼気濃度に対する終末呼気濃度の割合)は、吸入終了5分後では0.169、吸入終了30分後では0であった。また、血中デスフルラン濃度は終末呼気濃度(F_A)とほぼ同様の推移を示した¹⁰⁾。

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%と低く、¹¹⁾。この0.02%は主に肝のCYP_{2E1}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¹²⁾。

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) 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¹³⁾、頻脈、血圧上昇がみられることがあるため¹⁴⁾、高濃度の投与は避けるのが望ましい。この気道症状、循環動態の変化は麻薬の併用により抑制される。基本的に緩徐導入には適さない。

(2) 麻酔維持

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

4) 注意点

(1) 基本的注意点

① 肝炎

ハロゲン化麻酔薬使用歴のある患者で肝炎があらわれる可能性がある。

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

③ 腫瘍等の合併のある患者での頭蓋内圧の上昇¹⁵⁾。

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が、in vivo の研究ではその作用はほとんどないかあるいは全く認められず、開胸術や一側肺換気を受ける患者で吸入麻酔薬が安全に使用できるとする結果も多く発表されている¹⁶⁻¹⁸⁾。

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。

⑦ 6～7%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¹⁹⁾。このためマスク導入には適さない。

⑧ 2MAC 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²⁰⁾。

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。

⑪ 乾燥した二酸化炭素吸着薬との相互反応により、麻酔回路内に一酸化炭素を発生しうするため、炭素吸収装置の交換をソーダライムの色の変化に関わらず、製品ガイドラインに従い交換する必要がある。

(2) 禁忌

① ハロゲン化麻酔薬での異常反応歴

② 悪性高熱症の既往歴

(3) 副作用

① 重大な副作用

悪性高熱症、高カリウム血症、重篤な不整脈、横紋筋融解症、アナフィラキシー、肝機能障害、喉頭痙攣

② 呼吸器症状

高濃度の投与により咳嗽、息こらえ、喉頭痙攣などが起こることがある。

③ 循環器症状

高濃度の投与により、頻脈、血圧上昇が起こることがある。

④ 消化器症状

術後嘔気・嘔吐が起こることがある。

(4) 高齢者

導入では他の麻酔薬と同様に循環変動をきたしやすいので注意が必要である。高齢者では MAC が低下することを考慮し、患者の状態に注意しながら、投与濃度を調整する。吸入麻酔薬を比較する場合、認知機能の回復にははっきりとした差はみられないが、デスフルランは最も覚醒が速いとされている²¹⁾。

5) 参考文献

- 1) Rampil IJ : I-653 MAC study in patients. (海外資料 02, バクスター株式会社社内資料)
- 2) Gold MI, Abello D, Herrington C : Minimum alveolar concentration of desflurane in patients older than 65 yr. Anesthesiology. 1993;79:710-714
- 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
- 4) Dikmen Y, Eminoglu E, Salihoglu Z, et al : Pulmonary mechanics during isoflurane, sevoflurane and desflurane anaesthesia.

Anaesthesia 2003;58:745-748	1
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)	2 3
6) Owczuk R, Wujtewicz MA, Sawicka W, et al : The influence of desflurane on QTc interval. Anesth Analg 2005;101:419-422	4
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	5 6
8) Njoku D, Laster MJ, Gong DH et al: Biotransformation of halothane, enflurane, isoflurane, and desflurane to trifluoroacetylated liver protein: Association between protein acylation and hepatic injury. Anesth Analg 1997;84:173-178 (動物実験)	7 8
9) Baki ED, Aldemir M, Kokulu S et al: Comparison of the effects of desflurane and propofol anesthesia on the inflammatory response and S100 β protein during coronary artery bypass grafting. Inflammation 2013;36:1327-1333	9 10
10) 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)	11
11) Preckel B, Bolten J : Pharmacology of modern volatile anaesthetics. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2005;19:331-348	12
12) 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	13 14
13) 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	15 16
14) 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	17 18
15) 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	19 20
16) Beck DH, Doepfmer UR, Sinemus C, et al: Effects of sevoflurane and propofol on pulmonary shunt fraction during one-lung ventilation for thoracic surgery. Br J Anaesth 2001;86:38-43	21 22
17) Benumof JL, Augustine SD, Gibbons JA: Halothane and isoflurane only slightly impair arterial oxygenation during one-lung ventilation in patient undergoing thoracotomy. Anesthesiology 1987;67:910-915	23 24
18) Reid CW, Slinger PD, Lenis S: A comparison of the effects of propofol-alfentanil versus isoflurane anesthesia on arterial oxygenation during one-lung ventilation. J cardiothorac Vasc Anesth 1996;10:860-863	25 26
19) Rampil IJ, Lockhart SH, Zwass MS, et al : Clinical characteristics of desflurane in surgical patients: minimum alveolar concentration. Anesthesiology 1991;74:429-433	27 28
20) 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	29 30
21) Chen X, Zhao M, White PF, et al: The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients: A comparison of desflurane and sevoflurane. Anesth Analg 2001;93:1489-1494	31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51

ヘリウム helium

1) 薬理作用

(1) 作用機序¹⁾

分子量 4.0026、比重 0.138(0℃、1 気圧)の無色、無臭、無味で、常温ではガス体である。化学的に不活性で、あらゆる元素の中で水素について分子量(密度)が小さく、希ガスで、その低密度、低溶解度、高熱伝導度のため、海外では医薬品として利用されている。ヘリウムは酸素と混合してマスクや気管チューブから投与される。高圧環境下では他のガスの代用として使われると、低密度となるため呼吸がしやすくなる。気道の気流は通常は層流であるが、流速が早くなったり気道が狭くなると乱流となる。層流か乱流かを定める無次元数をレイノルズ係数 $R = 2\rho av/\mu$ (ρ :密度、 a :半径、 v :速度、 μ :粘性)という。レイノルズ係数が20を超えると一部に乱流が発生しはじめ、2000を超えると全体が乱流になる。ヘリウム密度は空気より小さい(標準状態、0℃、1 気圧では0.1785 g/L、空気は1.2929 g/L)ため、気道狭窄があったり流速が早くなっても乱流になりにくく、気道抵抗を低く保つことができる。しかし現在、本邦では医薬品として認められていない。

(2) 薬効

酸素にヘリウムを希釈して呼吸ガスに用いると気道仕事量を軽減することができる。レイノルズ係数が大きい乱流状態では、円管内を流れる流体の流量は、流体の密度の平方根に反比例することから、ヘリウムでは、同一の圧力条件下では、より大きな流量(約1.7 倍)が得られる。同じ希ガスのキセノンとは対照的に、ヘリウムに麻酔作用はない²⁾。

(3) 薬物動態

ヘリウムは窒素や酸素に比べ水や血液に対する溶解度が低くかつ化学的に不活性であり、生体に薬理学的な作用はないと考えられてきたが、動物実験では神経保護効果や心保護効果が期待されている³⁾。

2) 適応¹⁾

(1) 慢性閉塞性肺疾患⁴⁻⁶⁾、喘息⁷⁾、上気道閉塞⁸⁾、呼吸窮迫症候群の換気量増加および断面積の小さい気管チューブを用いる際の換気維持、高頻度換気時における使用、気管支内視鏡使用時の換気維持

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

(3) 消耗性肺疾患における呼吸仕事量軽減⁵⁾

(4) 気道のレーザー治療

(5) MRI検査での造影剤

(6) 潜水作業での酸素の希釈剤

(7) 呼吸機能検査

既知の濃度のヘリウムを吸入させ、呼吸中のヘリウムの希釈程度の測定から、特に残気量、機能的残気量の測定などを行う⁸⁾。

3) 使用方法¹⁾

(1) 呼吸機能検査

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

(2) 呼吸管理

ヘリウムを用いた呼吸管理では、安全性確保のため、酸素を21%以上含有させたヘリウム+酸素の混合ガスを用いることが必須である。ヘリウム79%+酸素21%の混合ガスは分子量9.9、密度0.44 g/L で、空気の分子量 29.2、密度 1.3 g/L の 1/3 である。しかし、低酸素状態では酸素に混合するヘリウム量には限界がある。さらに、粘性は空気より大きく、層流の流速を減少させる。気体の密度は小さいほど乱流になりにくいため(レイノルズ係数が低下するため)、空気換気では乱流状態であった気道部位において、ヘリウム酸素混合ガスを用いれば、流れの状態を乱流から層流へと遷延させることにより、末梢への流量を増加させることができる。すなわち、気道に狭窄病変が存在している場合に、吸入気の狭窄部位での通過が良好となり、末梢への吸入気流入が増加する。ヘリウム酸素混合ガスは、人工呼吸中に用いる場合が多い。投与システムとしては、酸素とヘリウム酸素混合ガスの両方が併用でき、その混合比率を変えることができるように、ヘリウム酸素混合ガスと酸素の両方をガスブレンダーを介して人工呼吸回路に接続するシステムが推奨される。投与濃度は、吸入酸素濃度を指標に酸素ブレンダーを調節して、目標混合濃度に設定する。使用にあたっては呼吸・循環の管理に十分注意し、できれば麻酔科医の管理のもとに使用するのが望ましい。

(3) 無気肺防止

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

(4) 呼吸仕事量を軽減

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

(5) レーザー手術

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

(6) MRI検査の造影剤

超偏極ヘリウムが肺のMRI検査に造影剤として用いられる。光ポンピング法といわれ詳細な画像イメージが得られる。

(7) 高圧環境での利用

潜水作業は、酸素中毒、希ガス(窒素)によるナルコーシス、さらに潜函病の危険のために深度と時間が制限される。酸素中毒は5気圧以上の長期曝露で起こる。ヘリウムはナルコーシスの作用がなく、組織に溶解しない。酸素をヘリウムで希釈すると、減圧時の気泡形成が軽減され、高圧環境下でも呼吸仕事量を減弱させる。ヘリウムは熱容量が小さいので、潜水環境下で特に問題となる気道からの熱の放散を防ぐ。

4) 注意点**(1) 基本的注意点**

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

(2) 禁忌

報告がない。

(3) 副作用

SD系ラットおよびビーグル犬を用いてのヘリウム酸素混合ガスの吸入曝露による、急性および慢性毒性実験、細菌の復帰と突然変異を指標とした変異原物質検出法であるAmes試験、マウス、ウサギおよびイヌを用いての一般薬理試験が行われている。その結果、ヘリウム酸素混合ガスは、いずれも急性および慢性の毒性を発現しないこと、中枢神経系、自律神経系および腸管平滑筋に対して影響を及ぼさないこと、心拍数・平均血圧にも影響を及ぼさなかったことが報告されている¹⁾。

5) 参考文献

- 1) 公文啓二：ヘリウム酸素吸入療法。呼吸 1997;16:1274-1279
- 2) Lango T, Morland T, Brubakk AO: Diffusion coefficients and solubility coefficients for gases in biological fluids and tissues: A review. Undersea Hyperb Med 1996;23:247-272
- 3) Oei GT, Weber NC, Hollmann MW, et al: Cellular effects of helium in different organs. Anesthesiology 2010;112:1503-1510
- 4) Joliet P, Watremez C, Roeseler J, et al: Comparative effects of helium-oxygen and external positive end-expiratory pressure on respiratory mechanics, gas exchange, and ventilation-perfusion relationships in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease. Intensive Care Med 2003;29:1442-1450
- 5) Tassaux D, Gainnier M, Battisti A, et al: Helium-oxygen decreases inspiratory effort and work of breathing during pressure support in intubated patients with chronic obstructive pulmonary disease. Intensive Care Med 2005;31:1501-1507
- 6) Joliet P, Tassaux D, Roeseler J, et al: Helium-oxygen versus air-oxygen noninvasive pressure support in decompensated chronic obstructive disease: A prospective, multicenter study. Crit Care Med 2003;31:878-884
- 7) Myers TR: Therapeutic gases for neonatal and pediatric respiratory care. Respir Care 2003;48:399-422
- 8) Marco FD, Sperti LR, Milan B: Measurement of functional residual capacity by helium dilution during partial support ventilation: in vitro accuracy and in vivo precision of the method. Intensive Care Med 2007;33:2109-2115

亜酸化窒素 nitrous oxide (別名:笑気)

●IX 産科麻酔薬の「亜酸化窒素」の頁へ ●X 小児麻酔薬の「亜酸化窒素」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序^{1,2)}

無色・無臭・無味的气体で、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。最小肺泡濃度(MAC)は 105～110%である³⁾。引火性・爆発性はない。ただし助燃性がある。

②中枢神経に対する作用

中枢神経に及ぼす麻酔作用は弱いが、聴覚、視覚、触覚そして痛覚を抑制する⁴⁾。脳波上では棘波の出現を抑制し、脳代謝を抑制する⁵⁾。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⁶⁾。

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⁷⁾、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⁸⁾。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⁹⁾。低酸素や二酸化炭素蓄積がない限り、心拍数、心拍出量に変化はなく、アドレナリンに対する感受性亢進もない。

④呼吸器系に対する作用

鼻・咽頭・気管に対する刺激は少なく、喉頭痙攣の危険も少ない。また気道分泌の増加はなく、気管支纖毛運動を抑制しない¹⁰⁾。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¹¹⁾。

⑤消化器系に対する作用

麻酔導入初期には、唾液分泌が増加するが、麻酔が深くなると減少する。食道または胃腸の蠕動には、影響がみられず、消化液分泌も正常であるが、術後に嘔気、嘔吐を誘発することがある¹²⁾。術後の嘔気、嘔吐は投与時間に依存性であり、特に1時間未満の短期投与では問題となることは少ない¹³⁾。

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¹⁴⁾。

(3) 薬物動態

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

②他の揮発性吸入麻酔薬と比較して全ての組織において分配係数が小さい。これは投与した亜酸化窒素分圧と組織の亜酸化窒素分圧が平衡に達するまでの時間が短いことを意味する。

③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%ときわめて微量であるが、腸内細菌によって分解される¹⁵⁾。

2) 適応

(1) 麻酔の導入と維持

(2) 鎮痛

3) 用法

(1) 麻酔の導入と維持

亜酸化窒素は通常麻酔器に接続して使用する。

①中央配管されている場合、亜酸化窒素のガスホースを配管末端器に接続すれば麻酔器の圧力計は約4 kgf/cm²を示し、流量計を操作することで、酸素と混合した混合ガスの状態で使用可能である。

②亜酸化窒素ポンプを使用する場合、ポンプを麻酔器に接続し容器バルブを開けば一次圧力調整器が約50kgf/cm²を示す。麻酔器の二次圧力調整器により4kgf/cm²程度に減圧され、流量計につながる。

③酸素と併用し、50～70%の濃度で麻酔を維持するが、原則として他の吸入麻酔薬を併用する¹⁶⁾。酸素の吸気中濃度は必ず20%以上に保つ必要があるため、最高でも80%にしか高められず、本薬のみでは手術のための全身麻酔薬としては使えない。すなわち他のより強力な全身麻酔薬の補助薬として兼用される。本薬と他の気道刺激性の少ない強力な吸入麻酔薬(イソフルラン、セボフルランなど)とを併用しながら緩徐導入を行う。

- ④麻酔開始時には吸気中酸素濃度は30%を超えることが望ましく、亜酸化窒素の肺内残気による希釈を防ぐために十分な脱窒素を行う。 1
- ⑤麻酔終了と同時に空気呼吸を再開すると、酸素欠乏症に陥ることがあるので、5分以上の100%酸素を吸入させることが望ましい。 2

(2) 鎮痛 3

鎮痛薬としては、歯科外来やその他の疼痛を伴う処置¹⁷⁾などで亜酸化窒素と酸素の混合気体を非再呼吸法で吸入させ、いわゆる軽い全身麻酔下に抜歯などの処置を行うことができる。ただし、意識低下時には誤嚥や舌根沈下による窒息などの種々の危険が存在するので、歯科医単独で麻酔も歯科処置も行うのではなく、全身管理のための麻酔科医の配置がなされるようになりつつある。その他、局所麻酔薬による硬膜外麻酔や腕神経叢ブロックなどの伝達麻酔および静脈麻酔と組み合わせて、マスクによる酸素30～50%を含む亜酸化窒素の吸入により、十分な鎮痛・意識消失が得られ、これらの麻酔時の補助薬としても有用である。 4
5
6
7
8

4) 注意点 10

(1) 基本的注意点 11

①二次ガス効果(second gas effect) 12

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¹⁸⁾。 13
14

②拡散性低酸素症(diffusion hypoxia) 15

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(PaO₂)が希釈されて、動脈血酸素分圧(PaO₂)が低下することによる¹⁹⁾。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^{20,21)}。 16
17
18

③助燃性があるため、レーザー手術には使用しない方がよい。 19

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。 20

⑤慎重投与 21

次の患者には慎重に投与する。 22

a) ビタミンB12欠乏症の患者 23

ビタミンB12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²²⁾ので、患者の観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合にはビタミンB12を投与するなど適切な処置を行うこと。 24
25

b) 造血機能障害のある患者 26

本薬の副作用が強くあらわれることがある。 27

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^{23,24)} 28

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。 29
30
31
32
33

(2) 禁忌 34

禁忌は特にない。 35

(3) 副作用 36

①造血機能障害(顆粒球や血小板の減少等) 37

顆粒球や血小板の減少等、造血機能障害があらわれることがあるので、長期にわたって連用する場合には血液検査を行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。 38
39

②嘔気・嘔吐 40

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¹²⁾。 41

③精神神経系では末梢神経障害がみられることがある。 42

(4) 高齢者 43

使用可能である。 44

(5) その他の注意 45

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。 46
47

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。 48
49
50

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。 51

- 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¹⁶⁾がある。 1
- 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。 2
- 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。 3
- 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髓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。 4 5
- 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。 6
- 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。 7
- ⑩本薬は液化ガスのため、容器は立てて使用する。 8
- ⑪容器には転倒、落下等による衝撃を与えない。 9
- 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。 10
- 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。 11
- 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。 12 13 14

5) 参考文献 15

- 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 16
- 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 17
- 3) Eger El II, Saidman LJ, Brandstater B: Minimum alveolar anesthetic concentration: A standard of anesthetic potency. Anesthesiology 1965;26:756-763 18 19
- 4) Baskett PJ, Bennett JA: Pain relief in hospital: The more widespread use of nitrous oxide. Br Med J 1971;29:509-511 20
- 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 21 22
- 6) Smith AL, Wollman H: Cerebral blood flow and metabolism: Effects of anesthetic drugs and techniques. Anesthesiology 1972;36:378-400 23 24
- 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 25 26
- 8) Smith NT, Eger El II, Stoelting RK, et al: The cardiovascular and sympathomimetic responses to the addition of nitrous oxide to halothane in man. Anesthesiology 1970;32:410-421 27 28
- 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 29 30
- 10) Forbes AR, Horrigan RW: Mucociliary flow in the trachea during anesthesia with enflurane, ether, nitrous oxide, and morphine. Anesthesiology 1977;46:319-321 31 32
- 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 33 34
- 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 35 36
- 13) Peyton PJ, Wu CY: Nitrous oxide-related postoperative nausea and vomiting depends on duration of exposure. Anesthesiology 2014;120:1137-1145 37 38
- 14) 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 39 40
- 15) 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 41 42
- 16) 厚生省健康政策局医療技術開発室 監修，財団法人医療機器センター 編：医療ガス保安管理ハンドブック(改訂版)第4章医療ガス設備・機器。ぎょうせい，東京，1993，63-186 43 44
- 17) 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) 45
- 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 46 47
- 19) Eger E III: Uptake of inhaled anesthetics: The alveolar to inspired anesthetic difference; Anesthetic Uptake and Action, Baltimore, Williams & Wilkins, 1974; pp77-96 48 49
- 20) Becker DE, Rosenberg M: Nitrous oxide and the inhalation anesthetics. Anesth Prog 2008;55:124-131 50
- 21) Dunn-Russell T, Adair SM, Sams DR, et al: Oxygen saturation and diffusion hypoxia in children following nitrous oxide sedation. 51

Pediatr Dent 1993;15:88-92	1
22) BaumVC: When nitrous oxide is no laughing matter: nitrous oxide and pediatric anesthesia. Paediatr Anaesth 2007;17:824-30 830	2
23) Eger EⅢ, Saidman LJ: Hazards of nitrous oxide anesthesia in bowel obstruction and pneumothorax. Anesthesiology 1965;26:61-66	3
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)	4
	5
	6
	7
	8
	9
	10
	11
	12
	13
	14
	15
	16
	17
	18
	19
	20
	21
	22
	23
	24
	25
	26
	27
	28
	29
	30
	31
	32
	33
	34
	35
	36
	37
	38
	39
	40
	41
	42
	43
	44
	45
	46
	47
	48
	49
	50
	51

一酸化窒素 nitric oxide : NO

一酸化窒素 (NO) は大気中に存在する窒素酸化物の1つであり、自動車の排気ガス、工場の排ガスなどにも含まれ大気汚染物質として知られている。物理化学的性状は無色無臭で、沸点が -151.7°C と低く、常温では空気よりやや重い気体として存在する¹⁾。

NO ガスは、2008年に「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善」として承認され、2015年「心臓手術の周術期における肺高血圧の改善」の効能効果が承認された。

1) 薬理作用

(1) 作用機序

①選択的肺血管拡張作用

吸入により経気道的に投与された NO は、血管平滑筋細胞内のグアニル酸シクラーゼの構成要素である鉄 (Fe) と結合し、グアニル酸シクラーゼを活性化して cGMP 濃度を上昇させ、血管平滑筋細胞を弛緩させることにより血管拡張作用を生じる^{2,3)}。

NOは血液に入った時点で赤血球のヘモグロビンと結合し不活化されるため、血管拡張作用は消失する^{2,3)}。

したがって、体循環に到達する前にNOの作用は消失するので、体血管は拡張せず肺血管のみを拡張し選択的肺血管拡張作用を示す。

②肺酸素化能改善作用

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

③血小板凝集能の抑制

吸入された NO は血小板内のグアニル酸シクラーゼを活性化してcGMP濃度を上昇させ、血小板機能を減弱させる²⁾。

(2) 薬効

NO は肺から吸入され、換気の良い肺胞のみに到達し、その部分の肺血管を選択的に拡張させ、換気血流比を改善する。

その結果、低酸素血症が改善される。同時に肺血管抵抗を低下させ、肺高血圧症を改善し、右心負荷の軽減により循環動態を改善する。

(3) 薬物動態

吸入されたNOは、速やかに肺胞上皮細胞膜を通過し、細胞原形質内、肺毛細血管内へと拡散する。ヘモグロビン酸素飽和度が60 - 100% のときにはNOは酸化ヘモグロビンと優位に結合し、メトヘモグロビンと硝酸塩を生じる。酸素飽和度がより低いときには、NOは還元ヘモグロビンと結合し、ニトロシルヘモグロビンを形成し、酸素の存在下で窒素酸化物とメトヘモグロビンを生じる。

また肺胞内では、酸素および水と反応し、それぞれ二酸化窒素と亜硝酸塩を生じる。これらは血中で酸化ヘモグロビンと反応してメトヘモグロビンと硝酸塩を生じる³⁾。NOのおもな代謝産物は硝酸塩で、吸入されたNOの70%以上が尿中に排泄される³⁾。

2) 適応

新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善

心臓手術の周術期における肺高血圧の改善：人工心肺前から投与も対象。心臓疾患名や術式による制限はなし。

成人症例：肺高血圧、右心不全となる症例、肺動脈が炎症を起こしている症例

左室補助装置 (LVAD) 装着術^{4,5)}、Impella挿入術、心臓移植術、慢性肺血栓塞栓切除術、原発性肺高血圧症、重症右心不全症例 (弁膜症⁶⁾、虚血性心疾患)

新生児乳児症例：肺高血圧、右心不全となる症例、肺動脈が炎症を起こしている症例、低酸素状態が持続する症例 Fontan循環⁷⁾、Glenn循環症例、心臓移植術、左室補助装置 (LVAD) 装着症例、肺高血圧症例 (CAVC、VSD症例)⁸⁾ 重症右心不全症例 (TOF、DORV術後)

※CAVC：心内膜床欠損症、VSD：心室中隔欠損症、TOF：ファロー四徴症、DORV：両大血管右室起始症

3) 用法・用量

(1) 新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善

①出生後7日以内に吸入を開始し、通常、吸入期間は4日間までとする。なお、症状に応じて、酸素不飽和状態が回復し、本治療から離脱可能となるまで継続する。(NO吸入療法の保険対象の治療期間の上限は4日、96時間を限度としている。医学的根拠に基づき限度を超えて算定する場合は症状詳記が必要であるがさらに96時間を限度として算定できる。)

②本剤吸入開始時の吸入酸素濃度 (FiO₂) は1.0 である。

③本剤は吸入濃度 20ppm で開始し、開始後 4 時間は 20ppm を維持する。

④酸素化の改善に従い、5ppmに減量し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。

(2) 心臓手術の周術期における肺高血圧の改善

①小児：本剤は吸入濃度10ppmで吸入を開始し、十分な臨床効果が得られない場合は20ppmまで増量することができる。

②成人：本剤は吸入濃度20ppmで吸入を開始し、十分な臨床効果が得られない場合は40ppmまで増量することができる。

③症状に応じて、血行動態や酸素化が改善し、本治療から離脱可能となるまで継続する。なお、吸入期間は7日間程度までとする。

(NO吸入療法の保険対象の治療期間の上限は168時間を限度としている。医学的根拠に基づき限度を超えて算定する場合は症状詳記が必要であるがさらに48時間を限度として算定できる。)

④離脱の際には、血行動態及び酸素化の改善に従い、5ppmまで漸減する。その後さらに漸減し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。

4) 用法・用量に関連する注意

①本剤を用いる場合は、専用の一酸化窒素ガス管理システムを用いること。

②本剤の吸入濃度は、小児では20ppm、成人では40ppmを超えないこと。吸入濃度がこれらを超えると、メトヘモグロビン血症発生及び吸入二酸化窒素(NO_2)濃度増加の危険性が増加する。

③本剤の投与を急に終了又は中止すると、肺動脈圧の上昇又は酸素化の悪化がみられることがある(リバウンド現象)。肺動脈圧の上昇又は酸素化の悪化は本剤に反応しない患者においてもみられることある。

④離脱の際には、吸気中NO濃度、吸気中 NO_2 濃度、 PaO_2 、血中メトヘモグロビン濃度(MetHb)等のモニタリング項目の評価を参考にすること。

⑤新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善

a) 吸入開始後4時間以降に動脈血酸素分圧(PaO_2) > 60mmHg又は経皮的動脈血酸素飽和度(SpO_2) > 92%になれば本剤の吸入濃度を5ppmに減量していく。

b) FiO_2 を減量し、 $\text{FiO}_2 = 0.4 - 0.6$ で $\text{PaO}_2 > 70\text{mmHg}$ になるまで本剤の吸入濃度は5ppmで維持する。

c) 離脱の際は、臨床的に安定していることを確認し、本剤を徐々に減量しながら慎重に終了する。終了前には FiO_2 を0.1増量してもよい。

d) 投与中止の際は、本剤の吸入濃度を1ppmまで徐々に減量すること。1ppm投与中、酸素化に変化がみられない場合は FiO_2 を0.1増量のうえ、本剤を中止し、患者の状態を十分に観察すること。酸素化が悪化する場合は本剤を5ppmで再開し12 - 24時間後に本治療の中止を再考すること。

⑥心臓手術の周術期における肺高血圧の改善

a) 本剤の効果は速で肺動脈やかに発現し、投与後5 - 20分で肺動脈圧の低下及び酸素化の改善がみられる。用いた用量で十分な効果が得られない場合、投与後10分以上あけて、増量することができる。本剤投与後30分間経過し、血行動態や酸素化の改善がみられない場合は、本剤の投与中止を検討すること。

b) 離脱の際は、本剤の吸入濃度を1ppmまで徐々に減量すること。1ppmで血行動態及び酸素化が安定している場合、12時間毎に離脱を試みる。

5) 禁忌

生命維持のために右-左シャントに完全に依存している心疾患を有する患者(右-左シャントの血流を減少させることにより血行動態が悪化し、致命的になるおそれがある。)

6) 副作用

メトヘモグロビン血症

肺から吸入されたNOは血中に拡散しヘモグロビンと結合して活性を失うが、このときにメトヘモグロビンが生じる。メトヘモグロビンはシアンなどの陰イオンと結合するが酸素とは結合しないため、血中MetHb濃度が上昇すると赤血球の酸素運能が低下する。新生児、未熟児ではメトヘモグロビン濃度が上昇しやすいので、頻回に血中MetHb濃度を測定する必要がある。正常値は1%以下で、血中MetHb濃度が2.5%を超える場合は、本剤吸入濃度の減量又は投与を中止すること。その後も改善がみられない場合には、必要に応じてビタミンC、メチレンブルー又は輸血で対処すること。中毒性メトヘモグロビン血症に対してはメチレンブルーを1回1 - 2mg/kgを5分以上かけて静注する。

7) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

8) 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9) 参考文献

- 1) 医薬品インタビューフォーム アイノフロー®吸入用 800 ppm
- 2) Griffiths MJ, Evans TW : Inhaled nitric oxide therapy in adults. N Engl J Med. 2005;353:2683-2695 (Review)
- 3) Nichols DG, eds : Rogers' textbook of pediatric intensive care. 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2008, pp279, pp534-53
- 4) Argenziano M, Choudhri AF, Moazami N, et al : Randomized, double-blind trial of inhaled nitric oxide in LVAD recipients with pulmonary hypertension. Ann Thorac Surg. 1998;65:340-5
- 5) Antoniou T, Prokakis C, Athanasopoulos G, et al : Inhaled nitric oxide plus iloprost in the setting of post-left assist device right heart dysfunction. Ann Thorac Surg. 2012;94:792-8
- 6) Fattouch K, Sbraga F, Sampognaro R, et al : Treatment of pulmonary hypertension in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized, prospective, double-blind study. J Cardiovasc Med; 2006;7:119-23
- 7) Yoshimura N, Yamaguchi M, Oka S, et al : Inhaled nitric oxide therapy after Fontan-type operation. Surg Today 2005;35:31-35
- 8) Miller OI, Tang SF, Keech A, et al : Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery : a randomised double-blind study. Lancet 2000;356:1464-1469

空気 air

1) 薬理作用

(1) 作用機序

①医療用としては合成空気(人工空気)と圧縮空気がある。特に圧縮空気は、窒素 78%(v/v)、酸素 21%(v/v)および不特定多種類の微量ガス1%(v/v)からなる混合ガスであるため、その作用機序は各物質により異なる。

(2) 薬効

①窒素

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

②酸素

生体内でエネルギー発生のために使用される。

③その他の微量ガス

二酸化炭素以外に生体に対する影響はほとんどないとされる。

(3) 薬物動態

①空気は無色、無臭の気体、融点-213.0℃、沸点-194.4℃。肺から吸入される。

②窒素に関しては、生体内の蛋白質構成元素として多量に存在するものの、通常窒素ガスという形で人体に摂取・使用されることはない。

2) 適応

(1) 吸入麻酔薬のキャリアーガス

(2) 酸素と混合して人工呼吸時の換気混合ガス

(3) 高気圧酸素治療あるいはインキュベータの室内酸素濃度調節

3) 使用法

(1) 吸入麻酔薬のキャリアーガス

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

(2) 酸素と混合して人工呼吸時の換気混合ガス

高濃度酸素が肺や他臓器に損傷を与える可能性がある場合や、新生児や未熟児など酸素濃度を必要最小限にとどめたいときに酸素と混合し、濃度を適正化する。

(3) 圧縮空気の供給システム

コンプレッサで周囲の大気を圧縮し、リザーバータンクに貯める。エアクリーンユニット、エアドライヤ、除菌フィルターなどの空気洗浄装置を経て減圧して中央配管により供給される⁴⁾。

(4) 合成空気(人工空気)の供給システム

液体窒素と液体酸素を気化させ、混合器で酸素 21±1%(v/v)、窒素 78±1%(v/v)に混合し、バッファタンクを通して中央配管により供給される⁴⁾。

(5) 水分

圧縮空気の場合は大気中の水分が完全に除去されない可能性がある⁶⁾。状況によっては配管や麻酔器および人工呼吸器内の結露の原因となる⁶⁾ので露点温度5℃以下(大気圧下での換算値)にするなど対策を行う⁷⁾。

(6) 合成空気(人工空気)の原料の扱い

原料となる液化窒素および液化酸素の取り扱い上の注意はそれぞれに準じる。

(7) 合成空気(人工空気)の濃度比

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

(8) 災害対策

災害時等に備え、予備のボンベの常備、予備供給装置のバックアップ設備(人工空気製造システム)の検討が必要である⁸⁾。

4) 注意点

使用にあたっては、ガス名表示、塗色(高圧ガス保安法により空気ボンベの塗色はねずみ色と定められている。容器の刻印、配管の色(JIS規格により空気配管は黄色と定められる)等により空気であることを確かめる⁸⁾。

(1) 医療ガスの安全管理について(合成空気(人工空気)と圧縮空気で共通)

- ①安全な混合気体であるが、高圧下で可燃物を激しく燃焼させる。
②毒性のない混合気体であるため皮膚への付着、誤吸入、誤飲しても問題はない。
③他の高圧ガス同様、噴出による損傷の可能性(眼など)はある。

(2) 圧縮空気

完全不純物が除去されない可能性があるが不純物としては NOX、SOX、CO などの有害ガスの他、コンプレッサに起因する油分、炭素、フッ素などがある。JIS規格の適合基準は総油量0.5 mg/m³以下(大気圧下での換算値)、一酸化炭素量10 mL/m³(ppm)以下二酸化炭素量1000 mL/m³(ppm)以下⁷⁾。

(3) 合成空気(人工空気)

上記(2)の微量ガス、不純物はほとんど含まれない。

5) 参考文献

- 1) Dean JB, Mulkey DK : Continuous intracellular recording from mammalian neurons exposed to hyperbaric helium, oxygen, or air. J Appl Physiol 2000;89:807-822 (動物実験)
- 2) Baum JA : The carrier gas in anaesthesia :nitrous oxide/oxygen, medical air/oxygen and pure oxygen. Curr Opin Anaesthesiol 2004;17:513-516
- 3) Agarwal A, Singh PK, Dhiraj S, et al: Oxygen in air(FIO₂ 0.4)improves gas exchange in young healthy patients during general anesthesia. Can J Anaesth 2002;49:1040-1043
- 4) 奥津芳人:合成空気. Clin Eng 1991;2:499-503
- 5) 岡崎敦, 釘宮豊城 : 【医療ガスについて知ろう】 医療で活躍する医療ガス. Clin Eng 2000;11:99-105
- 6) 奥山みどり, 中村功, 剣物修 : 圧縮空気の使用上の注意点 流量低下の経験から. 麻酔 2000;49:652-654 (症例報告)
- 7) 日本規格協会:JIS T 7101「医療ガス配管設備」 : 日本規格協会2020
- 8) 日本臨床工学技士会編:医療機器安全管理業務における医療ガス及び電波の利用に関する指針 2018

酸素 oxygen

1) 薬理作用

(1) 作用機序

①生体内においてミトコンドリアの電子伝達系(呼吸鎖)における電子受容体としての役割を担っており、チトクローム酸化酵素による ATP 合成に関与している(酸化的リン酸化)。体内に貯蔵される酸素量・ATP量は少なく、酸素の供給が途絶えると酸化的リン酸化は障害され、ATP産生が低下し、細胞膜機能が障害されて細胞機能不全・細胞死が起こると考えられている¹⁾。

(2) 薬効

①低酸素症時の諸症状の改善¹⁾

②窒素と混合し、合成空気として使用する。

③高圧酸素療法では、上記に加えて不活性ガスの洗い出し、体内ガスの圧縮など¹⁾

(3) 薬物動態

①生体内の各臓器細胞への酸素の供給状態は、吸入酸素濃度、換気、換気血流比、肺胞におけるガス交換、心拍出量、血中ヘモグロビン濃度、酸素解離曲線、各臓器への血流分布、細胞への酸素の拡散、酸素消費量など呼吸・循環に係る多岐に渡る因子によって規定される。空気中(乾燥)の酸素分圧は約 160 mmHg であるが、ミトコンドリアにおいては1mmHg 以下に低下する¹⁾。

②医療用ガスとして供給される酸素は無色透明の気体で臭いはない。支燃性である。分子式, O₂; 分子量, 31.999; 融点, -218℃; 沸点, -183℃、比重, 1.10529(空気 = 1)で空気より重い。吸入による経肺投与が行われるが、体外循環では人工肺を介して高度に酸素化された血液の注入が行われる。

2) 適応

(1) 酸素療法・人工呼吸²⁾

低酸素症を起こす多岐にわたる疾患が適応になるが、治療開始時の濃度設定など酸素投与法で分類している報告もある²⁾。

(2) 手術・検査時の低酸素症の予防³⁾

全身麻酔の導入・維持時・術後の低酸素防止、硬膜外麻酔・脊髄くも膜下麻酔時の呼吸抑制による低酸素防止、上部消化管内視鏡検査などにおける鎮静時の低酸素防止など

(3) 早産児保育器への供給³⁾

(4) 高圧酸素療法⁴⁾

減圧症または空気塞栓に対するもの、急性一酸化炭素中毒その他のガス中毒、重症軟部組織感染症、急性末梢血管障害など

(5) 人工心肺

(6) 高濃度酸素の悪心・嘔吐予防効果は推奨されていない^{2,5)}、高濃度酸素の手術部位感染症に対する効果に関しては否定的な報告もあり議論のあるところである⁶⁾。

3) 使用法

(1) 始業点検

全身麻酔時のみならず硬膜外麻酔・脊髄くも膜下麻酔時には全身麻酔器の始業点検を必ず行う。

(2) 吸入酸素濃度の設定・モニタリング

目標とする吸入酸素濃度で投与するために適切な酸素投与器具を用いる²⁾。鼻カニューラ、ポリマスクによる酸素投与時の酸素流量とF_IO₂の関係は患者の1回換気量、ポリマスクのフィッティングの状態等により影響を受ける。人工呼吸器ならびに全身麻酔装置で酸素を投与する場合、吸気中の酸素濃度をモニターする。保育器内の酸素濃度をモニターする。

(3) 酸素化のモニタリング・調整³⁾

①酸素療法・人工呼吸時施行時・鎮静を含む周術期は適宜パルスオキシメータによる動脈血酸素飽和度のモニタリングを行う²⁾。必要に応じて動脈血ガス分析を行う。至適酸素飽和度については一概に決めることはできないが、酸素療法において動脈血酸素飽和度 94-98 %に、高炭酸ガス血リスクのある患者では88-92%に調整すべきとする報告がある²⁾。高濃度の酸素吸入によっても呼吸状態、動脈血酸素化の改善が認められない場合、原因となっている病態の検索を行い、適切に対処する。

(4) 加湿

粘膜の乾燥を防ぐため吸気は症状と使用条件に応じ適当な水蒸気圧を維持するように加湿する²⁾。

(5) 高圧酸素療法

管理医の監督・指導下に日本高気圧環境・潜水医学会の「高気圧酸素治療の安全基準」を遵守して行う。2.0ATA以上2.8ATA以下、60分以上90分以下で用いる。加圧・減圧は 0.8 kgf/cm²/min 以下の速度で行う⁷⁾。

(6) 人工心肺

酸素加装置での投与にあたっては、体外循環中の血液への直接投与であるので生物学的に清浄な酸素が要求される。このため、定められた基準に合致した濾過性能と有効面積を有する滅菌済みのフィルターを用いる。

4) 注意点**(1) 基本的注意点**

高圧ガス保安法ならびに医薬品医療機器法(医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律)を遵守する。特に以下の点に注意する。

①使用にあたっては、ガス名表示、塗色(高圧ガス保安法により酸素ボンベ塗色は黒色と定められている。容器の刻印、配管の色(JIS規格により酸素配管は緑色と定められる)等により酸素であることを確かめる⁹⁾。

②使用に先立って、酸素供給設備のガス漏れ、その他供給圧等に異常のないことを確認する。定期的にガス濃度、圧力および気密を点検する。

③酸素を使用中、電気メス等を使用するときは、ガーゼ、チューブなどの可燃物の発火に注意する。特に頭頸部手術において患者に酸素投与を行った状態で覆布をかけると、術野周囲の酸素濃度が上昇し、火災の危険がある、手術部位周囲の酸素濃度を30%以下にするように推奨している報告がある⁹⁾。

(2) 禁忌

なし(※いかなる患者もすでに空气中で酸素が投与されているため)

(3) 副作用**①呼吸抑制**

高炭酸ガス血症性低酸素血症患者などでは、高濃度酸素の吸入によって換気量低下または呼吸停止、あるいは高炭酸ガス血症性昏睡をきたすことがある。酸素投与にあたっては動脈血中酸素と二酸化炭素の分圧を監視しつつ、はじめは25%濃度から開始して二酸化炭素の体内蓄積を防ぎながら徐々に上昇させる。呼吸状態を監視し、人工呼吸法の適用も考慮する。

②酸素毒性

高濃度酸素の長時間投与や高圧酸素療法下での高分圧酸素投与では酸素中毒症の危険があるので、常に症状を注意深く監視しながら濃度、圧力を調節する。酸素中毒の発生機序としては、酸素分圧上昇による細胞内での活性酸素発生が増加することが主因と考えられている¹⁾。その他の機序を含む高酸素血症の有害性が報告されている¹⁰⁾。

a) 呼吸器障害

酸素に曝露された時間と吸入された酸素分圧の絶対圧が要因となる。炎症、繊維化、無気肺等により、前胸部不快感、肺活量、分時換気量の減少、 PaO_2 の低下が生じる。

b) 中枢神経系障害

中枢神経系障害は高気圧下で起こり、高圧酸素療法下で問題になる。正常人では、前駆症状(嘔吐、筋痙攣、眩暈、しびれなど)から痙攣大発作に至る。上述の安全基準を遵守する⁴⁾。

c) 新生児網膜症 (6)小児参照**d) その他高酸素血症の有害性²⁾**

重症患者において制限しない酸素投与が死亡率を高めるとの報告もあるので、いかなる場合も、患者の状態の経時的な状況変動に応じた必要最低限度の酸素を吸入させるべきである。

③吸収性無気肺**(4) 高齢者****①上記(3)副作用参照****(5) 妊婦**

①妊婦または妊娠している可能性のある婦人への酸素療法は非妊婦に準じる。母体に低酸素血症がないときの酸素療法は胎児に悪影響を与える可能性があるため、正常酸素飽和度を保つために必要最小限の量・期間とする²⁾。

(6) 小児

①未熟児、新生児への投与にあたっては、酸素濃度を必要最小限に止める。水晶体後線維増殖症(未熟児網膜症)を起こすが、低すぎる酸素飽和度は死亡率を高めるとの報告もあるので保育器中の酸素濃度は動脈血酸素飽和度90-94%を保つように設定する¹¹⁾。

5) 参考文献

- 1) Simon BA, Moody EJ, Johns RA : Therapeutic gases. In Brunton LL (ed) ; Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed. New York, McGraw-Hill Professional, 2005, pp 384-395
- 2) BRO' Driscoll, LS Howard, J Earis et al. British Thoracic Society Guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings Thorax 2017;72:i1-i90

3) JSA airway management guideline 2014: to improve the safety of induction of anesthesia. Japanese Society of Anesthesiologists. J Anesth 2014 Aug;28(4):482-93	1
4) 高気圧酸素治療のガイドライン version 1 有限責任中間法人日本臨床高気圧酸素・潜水医学会 平成17年7月1日制定	2
5) Gan TJ , Belani KG , Bergese S , MD, Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting Anesth Analg 2020;131:411-48	3
6) 日本高気圧環境潜水医学会「高気圧酸素治療の安全基準」2019.11.3改訂 http://www.jshn.net/koukiatu_anzen/rules	4
7) Suzuki S. Oxygen administration for postoperative surgical patients: a narrative review. J Intensive Care 2020;8:79	5
8) 「医療ガスの安全管理について」(令和2 年8月17日付け医政発0817 第6号厚生労働省医政局長通知	6
9) Teresa SJ. Operating Room Fires.(Anesthesiology 2019;130:492-501	7
10) Sweet DG, Carnielli V, Greisen G et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. Neonatology. 2019;115:432-450	8
11) Hedenstierna G and Meyhoff CS Oxygen toxicity in major emergency surgery - anything new?. Intensive Care Med. 2019;45(12):1802-1805	9
	10
	11
	12
	13
	14
	15
	16
	17
	18
	19
	20
	21
	22
	23
	24
	25
	26
	27
	28
	29
	30
	31
	32
	33
	34
	35
	36
	37
	38
	39
	40
	41
	42
	43
	44
	45
	46
	47
	48
	49
	50
	51

二酸化炭素 Carbon dioxide

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序 ¹⁾	2
①呼吸	3
a) 延髄と末梢の動脈の化学受容体をpH の低下により刺激し、呼吸を刺激する。	4
b) 気管平滑筋の拡張	5
②循環	6
a) 直接作用	7
pH低下による心収縮力の減弱と血管拡張、強力な冠血管拡張作用。	8
b) 交感神経興奮作用	9
血中アドレナリン、ノルアドレナリン、アンギオテンシンなどの循環作動物質の上昇による、心収縮力と心拍数の上昇、血管収縮、不整脈の発生。	10
③中枢神経	12
a) 痛み閾値の上昇	13
b) 意識の低下	14
高濃度二酸化炭素(約50%)吸入により麻酔薬と同等の大脳皮質と皮質下の抑制が起こる。	15
c) 興奮	16
中等度二酸化炭素(25～30%)吸入により大脳皮質下の興奮と痙攣が起こる。	17
(2) 薬効	18
①呼吸刺激、気管拡張。	19
②心拍出量上昇、心拍数上昇、血圧上昇、末梢血管抵抗減少。	20
③痛み閾値上昇、意識低下、興奮	21
(3) 薬物動態	22
①腹腔内に投与されたものが血管内に吸収されることがある ²⁾ 。	23
②医療用ガスとして供給される二酸化炭素は分子量44.01、無色、無臭、pH 3.7(25℃、1atm、飽和水)、不活性、不燃性、水溶性(0.878L CO ₂ /L H ₂ O、20℃、1atm)、血液溶解係数 0.5、沸点 -78.5℃である。空気より重い。	24
	25
	26
2) 適応	27
(1) 内視鏡手術時の充填	28
腹腔鏡下外科手術に必要な視野及び術野の確保 ³⁾	29
(2) CO ₂ レーザー(10,600nm)による咽喉頭、気道内手術	30
(3) 開心術時の空気塞栓症予防 ⁷⁾	31
(4) 人工心肺回路の充填	32
人工心肺回路内の空気除去 ^{1,2)}	33
(5) スtentグラフトなどで造影剤が使えない場合の造影剤 ³⁾	34
(6) X線コンピュータ断層撮影に必要な腸管の拡張 ³⁾	35
	36
3) 使用法	37
(1) 内視鏡手術時の充填(腹腔鏡など)	38
気腹圧は14.7mmHgを超えるべきではない ²⁾ 。	39
(2) CO ₂ レーザー	40
レーザー用気管挿管チューブを使用する。気道内手術時には吸入気酸素濃度は 40% 以下とし亜酸化窒素は使用しない ⁴⁾ 。	41
(3) 開心術時	42
術野に 2～3L/min の加温し、フィルターを通した二酸化炭素を送風する ²⁾ 。	43
(4) 人工心肺回路組み立て終了後	44
回路内の空気を二酸化炭素に置換する ²⁾ 。	45
(5) 炭酸ガスで造影する ³⁾ 。	46
	47

4) 注意点	1
(1) 基本的注意点	2
① 高圧ガス保安法ならびに医薬品医療機器法(医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律)を遵守する。厚生労働省医政局長通知などを遵守する。特に以下の点に注意する。	3
② 酸素ボンベと二酸化炭素ボンベの取り違いにより、高濃度吸入が起こることがある。大気中の二酸化炭素は 101.3kPa の大気圧のもとでは 0.04vol%であるが、この含量が 1.6 vol%になると呼吸量が 2倍になり、5vol%になると3倍になる。10vol%では数分間呼吸速迫が続いた後、嘔吐、思考力喪失、血圧上昇など、さらに25vol%では一過性の呼吸速迫の後、筋攣縮、間代性痙攣、昏睡などが生じる。	4
③ 酸素ボンベと二酸化炭素ボンベの取り違いにより、高濃度吸入が起こることがある。大気中の二酸化炭素は 101.3kPa の大気圧のもとでは 0.04vol%であるが、この含量が 1.6 vol%になると呼吸量が 2倍になり、5vol%になると3倍になる。10vol%では数分間呼吸速迫が続いた後、嘔吐、思考力喪失、血圧上昇など、さらに25vol%では一過性の呼吸速迫の後、筋攣縮、間代性痙攣、昏睡などが生じる。	5
(2) 心疾患合併患者	6
心拍出量、心拍数、血圧の上昇、不整脈発生による心疾患の増悪に注意する。	7
(3) 頭蓋内圧上昇患者	8
脳血管拡張により頭蓋内圧が上昇し、脳ヘルニアを引き起こす危険がある。	9
(4) 意識低下	10
大脳皮質と皮質下の抑制による。	11
(5) 二酸化炭素ガス噴出による眼損傷	12
(6) 取り扱い上の注意	13
① 使用時には、ガス名表示、ボンベ塗色(高圧ガス保安法により二酸化炭素ボンベ 塗色は緑と定められている)、容器の刻印、配管の色(JIS規格により二酸化炭素配管は橙色と定められる)により二酸化炭素であることを確かめる。「医療ガスの安全管理について」(令和2 年8月17日付け医政発0817 第6号厚生労働省医政局長通知などを参考に酸素ボンベと二酸化炭素ボンベの取り違い防止対策を実施する ⁴⁾ 。	14
② 本品は液化ガスのため容器は立てて使用する。	15
③ 換気をよくして、作業環境の二酸化炭素濃度を5,000 ppm 以下とする。	16
④ 容器は転倒、落下の衝撃を与えないようにていねいに取り扱う。	17
⑤ 容器の転倒、落下防止のためロープ等で固定する。	18
⑥ バルブの開閉は静かに行う。	19
⑦ 2～3L/min以上でボンベから流出させると、ボンベと二酸化炭素が冷却されるので加温が必要となる。	20
⑧ 使用後は容器のバルブを必ず閉める。	21
(7) 貯蔵上の注意	22
① 容器は直射日光等の当たらない 40℃ 以下の場所に保管する。	23
② 容器は充填容器と空容器を区別して保管する。	24
③ 他のガス(酸素、毒性ガス、可燃性ガス)とは区分して置く。	25
(8) 漏洩時の措置	26
漏洩箇所および付近から速やかに退避し、関係者以外の立ち入りを禁止して十分に換気を行う、二酸化炭素は空気より重く、低い場所に滞留し高濃度になりやすい性状に特に注意が必要である。	27
5) 参考文献	28
1) Simon BA, Moody EJ, Johns RA : Therapeutic gases. In Brunton LL (ed) ; Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed. New York, McGraw-Hill Professional, 2005, pp 384-395	29
2) ELLis DB, Albrecht MA : Anesthesia for Robotic surgery. In Miller RD (ed) ; Miller's Anesthesia,9th ed. Philadelphia, Elsevier, 2020, pp2236-2250	30
3) 釘宮豊城:診療の場における二酸化炭素(炭酸ガス)について Medical Gases 17:51-54, 2015	31
4) Wolf GL, Simpson JI : Flammability of endotracheal tubes in oxygen and nitrous oxide enriched atmosphere. Anesthesiology 1987;67:236-239	32
5) Nadolny EM, Svensson LG : Carbon dioxide field flooding techniques for open heart surgery : Monitoring minimizing potential adverse effects. Perfusion 2000;15:151-153	33
6) 阿部稔雄 編著 : 人工心肺 ー理論と実際ー. 名古屋大学出版会, 1991, pp 121-122	34
7) 「医療ガスの安全管理について」(令和2 年8月17日付け医政発0817 第6号厚生労働省医政局長通知	35
	36
	37
	38
	39
	40
	41
	42
	43
	44
	45
	46
	47
	48
	49
	50
	51

更新履歴	1
2009.12.25 第3版 成人領域（Ⅰ章～Ⅷ章）公開	2
2010.7.30 2010年第1補遺（第3版 初訂）公開	3
（新規追加1項目、改訂3項目、執筆者一覧更新）	4
新規）Ⅵ．筋弛緩薬・拮抗薬：スガマデクスナトリウム	5
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。	6
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	7
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。	8
「3）使用法（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。	9
「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。	10
「同⑦」の「分子量450、000 Da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）使用法（2）小児」の「通常体重kgあたり、10 mL以内を用いる。」を削除した。	11
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。	12
改訂）Ⅶ．輸液・電解質液：D-マンニトール	13
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。	14
改訂）Ⅷ．循環作動薬：エフェドリン塩酸塩	15
p.209（循-29）4）注意点の「（2）禁忌」を「（2）慎重投与」に変更し、「③慎重投与」を削除し、「（2）の③のa）～f）」をそれぞれ「（2）の③～⑧」に変更した。	16
更新）執筆者一覧（第3版）	17
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	18
（新規61項目、改訂5項目、執筆者一覧更新）	19
新規）Ⅸ．産科麻酔薬（37項目）、Ⅹ．小児麻酔薬（24項目）	20
改訂）Ⅱ．鎮痛薬・拮抗薬：フェンタニルクエン酸塩	21
p.59（痛-22）「1）薬理作用（2）薬効」の3段落目の「一般に積極的な気道管理が可能な手術室や回復室、そしてICUでの術後鎮痛の使用に限定される。呼吸状態のモニタリング下であれば硬膜外投与も可能である3）。」を「一般に積極的な気道管理が可能な部署で麻酔科医が使用することが望ましい。」に変更し、文献3を削除し、以降、文献番号をずらした。	22
改訂）Ⅱ．鎮痛薬・拮抗薬：ブプレノルフィン塩酸塩	23
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。	24
改訂）Ⅴ．局所麻酔薬：リドカイン塩酸塩	25
p.132（局-11）「3）使用法」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椎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。」	26
「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。	27
改訂）Ⅴ．局所麻酔薬：ロビパカイン塩酸塩水和物	28
p.137（局-16）「4）注意点」に「（2）血管内誤注入」を追加した。	29
改訂）Ⅷ．循環作動薬：アドレナリン	30
p.188（旧p.186）（循-6）「3）使用法（7）局所麻酔薬の血管内誤投与の早期診断」の調製法を「10 mLに対して0.2 mL」を「20 mLに対して0.1 mL」に変更した。	31
更新）執筆者一覧（第3版）	32
2012.10.31 第3版 第3訂 ペイン・その他領域（Ⅺ章、Ⅻ章）公開	33
ペイン・その他領域の公開に伴い、一部改訂	34
（新規107項目、改訂3項目、執筆者一覧更新）	35
新規）Ⅺ．ペイン（75項目）、Ⅻ．その他（32項目）	36
改訂）Ⅱ．鎮痛薬・拮抗薬：フェンタニルクエン酸塩	37
p.60（痛-23）「3）使用法（フェンタニル注射液について）（2）激しい疼痛（術後疼痛、癌性疼痛など）に対する鎮痛②硬膜外投与」の「術後痛に対しては、25～100 μgを単回投与し、25～100 μg/hrで持続投与を行う6）。」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。	38
改訂）Ⅸ．産科麻酔薬：フェンタニルクエン酸塩	39

p.336 (産-56) 「3」 使用法 (フェンタニル注射液について) (2) 激しい疼痛 (術後疼痛など) に対する鎮痛	1
②硬膜外投与」の「術後痛に対しては、25 ～ 100 μg を単回投与し、25 ～ 100 μg/hr で持続投与を行う4)。」を「a) 術後痛	2
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。	3
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。	4
改訂) X. 小児麻酔薬：フェンタニルクエン酸塩	5
p.422 (児-34) 「3」 使用法 (フェンタニル注射液について) (2) 激しい疼痛 (術後疼痛、癌性疼痛など) に対する鎮痛②硬膜	6
外投与」の「術後痛に対しては、25 ～ 100 μg を単回投与し、25 ～ 100 μg/hr で持続投与を行う7)。」を「a) 術後痛 添付	7
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。	8
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。	9
更新) 執筆者一覧 (第3版)	10
2015.3.13 第3版 第4訂	11
一部改訂 (新規 6 項目、削除 21 項目、改訂)	12
新規) IV. 吸入麻酔薬 (1 項目：デスフルラン)、Ⅴ. 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	13
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	14
トロバン、トラネキサム酸)	15
削除) Ⅲ. 静脈麻酔薬 (1 項目：デクスメアトミジン)、Ⅳ. 吸入麻酔薬 (1 項目：ハロタン)、Ⅵ. 筋弛緩薬・拮抗薬 (1 項	16
目：バンクロニウム臭化物)、Ⅶ. 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	17
サメトニウム塩化物水合物)、Ⅺ. ペイン [12 項目：エスタゾラム、オキサゾラム、ジアゼパム、ゾピクロン、トリアゾラム、	18
ニトラゼパム、ヒドロキシジジンバモ酸塩 (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	19
キス、プシ (附子) 末]	20
改訂) I. 催眠鎮静薬：オキサゾラム	21
p.8 (眠-4) 3) 使用法の (2) 麻酔前投薬に、「ただし、添付文書上は体重 50kg であれば 100mg まで可ということではあるが、	22
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。」	23
を追加した。	24
改訂) I. 催眠鎮静薬：ジアゼパム	25
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)	26
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	27
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	28
新たに追加し、(4) 次の状態における痙攣の抑制：癲癇様重積状態、有機リン中毒、カーバメート中毒に、使用法を追加した。	29
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)	30
を投与する。」を追加した。	31
改訂) I. 催眠鎮静薬：デクスメアトミジン塩酸塩	32
p.17 (眠-13) 添付文書の改訂に伴い、2) 適応と 3) 使用法を大幅に改訂した。	33
改訂) I. 催眠鎮静薬：ニトラゼパム	34
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	35
症)」に変更した。4) 注意点の (1) 基本的注意点の解説中、「転倒・転落 2) や」を加えて「眠気、注意力・集中力・反射運動	36
神経の低下をきたすことがあるため、転倒・転落 2) や自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意する。」	37
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。	38
改訂) I. 催眠鎮静薬：ヒドロキシジジンバモ酸塩、ヒドロキシジジン塩酸塩	39
p.22 (眠-18) 1) 薬理作用 (1) 作用機序に「②第 1 世代抗ヒスタミン薬は H1 受容体拮抗作用以外にも、中枢神経作用、抗嘔吐	40
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、	41
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	42
呈する原因不明の難治性疾患である間質性膀胱炎に対するヒドロキシジンの有用性が報告されており5)」、ペインクリニック領	43
域で有効な可能性がある。」を追加した。3) 使用法に、新たに「(1) 基本的注意」として、剤形や用量に関する説明を挿入し、	44
元の (1) 以降の番号にずらした。	45
p.23 (眠-19) (4) 副作用の③に、「QT 延長の原因がhERG チャネルの阻害であることが近年示唆されている11)」を追加し、	46
④として新たに「④稀ではあるが重篤な皮膚症状を伴う副作用として、急性汎発性発疹性膿疱症 12)、ヒビ症候群 13) が報告	47
されている。」を追加した。	48
改訂) I. 催眠鎮静薬：フルニトラゼパム	49
p.25 (眠-21) 1) 薬理作用 (2) 薬効を「ジアゼパムの約 10 倍 1)、ニトラゼパムの約 0.9 倍の力価を有し、副作用発現率はニ	50
トラゼパムの約 0.6 倍 2) とされる。」に変更した。2) 適応 (1) 中の「不眠症」を「不眠症 (特に、中途覚醒や早朝覚醒など	51

睡眠の維持に問題のあるタイプの不眠症)」に変更し、(2)に「緩和ケアにおける鎮静 4)」を追加した。3) 使用法 (2) 注射時に「緩和ケアにおける鎮静時」を追加した。4) 注意点の (1) 基本的注意点の解説中、「転倒・転落 6) や」を加えて「眠気、注意力・集中力・反射運動神経の低下をきたすことがあるため、転倒・転落 6) や自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意する。」のように変更した。(3) 副作用の①に「眩暈、脱力が生じる」を追加した。	1 2 3 4
改訂) I. 催眠鎮静薬：フルマゼニル	5
p.27 (眠-23) 2) 適応 (2) の中の「～逆説反応の消失3)」を「～逆説反応の治療 3.6)」に変更し、新たに「(3) 意識障害の鑑別とベンゾジアゼピン中毒患者の診断と治療 7)」を追加し、元の (3) 以降の番号をずらした。p.28 (眠-24) 4) 注意点 (1) 基本的注意点②の a) の中の「手術または検査時に」を「手術または検査時、あるいは前投薬として」に変更した。(3) 副作用に、新たに「②冠動脈疾患患者で左室拡張終末期圧が上昇している場合には、さらに上昇する場合があります、少量から開始し、必要量を投与する19)。」を挿入し、元の②以降の番号をずらし、旧②中の「ICU 領域における高血圧症患者では～」を新③「高血圧症患者では～」に変更した。旧③中の「～興奮などがみられる～」を新④「～興奮や痙攣などがみられる～」に変更した。	6 7 8 9 10 11 12
改訂) I. 催眠鎮静薬：プロチゾラム	13
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。	14 15
改訂) I. 催眠鎮静薬：ミダゾラム	16
p.38 (眠-34) 1) 薬理作用 (2) 薬効を「鎮静作用、睡眠作用、麻酔増強・筋弛緩作用、抗痙攣作用、大脳辺縁系に対する抑制作用を持つ。」に変更した。(3) 薬物動態の①の解説を追加し、⑤を「⑤胎盤通過性、胎児循環への移行、乳汁中への移行が認められる。」に変更した。2) 適応に新たに「(5) 痙攣の治療」を追加した。3) 使用法は、元の (1) ～ (4) の内容を、「(1) 麻酔前投薬と全身麻酔の導入および維持 2) 」、「(2) 集中治療における人工呼吸中の鎮静7) 」、「(3) 局所麻酔時の鎮静2)」に整理するとともに解説を追加した。	17 18 19 20 21
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。	22 23 24 25
改訂) II. 鎮痛薬・拮抗薬：インドメタシン	26
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。	27
改訂) II. 鎮痛薬・拮抗薬：ケトプロフェン	28
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。	29 30
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。	31 32
改訂) II. 鎮痛薬・拮抗薬：フェンタニルクエン酸塩	33
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、バインの頁を参照するように案内文を追加した。	34 35
改訂) II. 鎮痛薬・拮抗薬：ブプレノルフィン塩酸塩	36
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。	37 38 39 40
改訂) III. 静脈関連薬：ケタミン塩酸塩	41
p.87 (静-2) 1) 薬理作用 (1) 作用機序を変更した。(2) 薬効の「①麻酔・鎮痛作用」を「鎮痛作用は麻酔作用より少ない投与量で発現する3) 」。皮膚、筋肉、骨などの体性神経系の痛みに対し強い鎮痛作用を持ち、手術に必要な無痛状態が得られる。」に変更した。④その他の作用の d) に「最近の研究から、適切な呼吸管理のもとにケタミンを使用する場合、頭蓋内圧上昇は認められないと報告されている4)」を追加した。(3) 薬物動態を変更した。2) 適応の冒頭の解説を「添付文書上、手術・検査および処置時の全身麻酔お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) プロポフォー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。	42 43 44 45 46 47 48 49 50
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	51

痙攣誘発の危険性因子となるため、分泌物抑制薬としてアトロピンの事前投与が推奨される。」から「④ケタミン投与後の有害事象として、筋緊張の亢進と嘔気・嘔吐が高頻度に認められる。喉頭痙攣や口腔・気道分泌物の増加は稀であるため、アトロピンの事前投与は必ずしも必要ない3)。」に変更した。(2)薬物相互作用で、元の「②β遮断薬」と「③急性・慢性アルコール中毒患者」を削除した。(3)禁忌の中にあった慎重投与の「①急性・慢性アルコール中毒患者」と「②β遮断薬使用中の患者」を(4)慎重投与に移動し、以降の番号をずらした。「③癲癇および痙攣性疾患患者」を「③痙攣発作の既往歴のある患者」に変更した。(5)副作用①重大な副作用a)急性心不全を「急性心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。」のように変更した。c)痙攣に元あった「ケタミンによる麻酔時には咽喉頭反射が維持されているので、咽喉頭に機械的刺激を与えると、喉頭痙攣を生じることがある。」を削除した。d)覚醒時反応の内容を「浮遊感覚、鮮明な夢(悪夢など)、幻覚、譫妄状態などが出現する。これらの現象は小児より成人に、男性より女性に多いとされている1,2)。悪夢や幻覚は覚醒により消失するが、ケタミン使用の数週間後まで再発(flashbacks)の報告がある1)。覚醒時反応の予防として、ジアゼパム(0.15～0.3mg/kg)などのベンゾジアゼピン系鎮静薬やバルビツール酸系鎮静薬を併用投与する1)。」のように変更した。②その他の副作用のd)その他を変更した。(6)高齢者では、「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。	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13
改訂)Ⅲ. 静脈関連薬：ドロペリドール	14
p.90(静-5)1)薬理作用の(2)薬効の③の解説に「ドロペリドールの術後嘔気と術後嘔吐の予防効果は同等であるが、その作用時間は短い5)。」を追加した。2)適応(1)制吐作用を、「ドロペリドールの使用量は2.5mgを超えない。術後嘔気嘔吐ハイリスク群ではデキサメタゾン8mgと併用する6)。」に変更した。(2)硬膜外微量オピオイド注入の際の嘔気・嘔吐の予防の2文目を「米国食品医薬品局(FDA)は2001年12月に、2.5mgを超えるドロペリドールの使用に関して警告文を発出し、ドロペリドールの適応を制吐薬のみに限定した7～10)。」のように変更した。3)使用法(1)制吐薬の解説に、「小児(>2歳)では10μg/kgを静注する11)。」を追加し、3文目にあった術後嘔気・嘔吐予防での使用法を「術後嘔気・嘔吐の予防には成人では1.0～1.25mgを麻酔投与前に静注する5、6、12)。」のように変更した。	15 16 17 18 19 20 21
p.91(静-6)4)注意点(1)基本的注意点の冒頭の解説に、「ドロペリドールは、用量依存性に傾眠傾向となる。」と「錐体外路症状や情動不穏などの副作用には用量依存性が認められない12)。」を追加した。	22 23
(2)QT延長とTdPの3段落目の後半、6行目以降を「その後、術後嘔気・嘔吐を研究する有識者から、術後嘔気・嘔吐に低用量(2.5mg未満)のドロペリドールが長く安全に使用されてきたこと、Black Box Warningの結論を導き出した統計解析に交絡因子が多いことなどの反論があった。米国FDAの麻酔・生命維持薬諮問委員会は、ドロペリドールの低用量使用は承認適応外であり、Black Box Warningに該当しないので、各医師の裁量に任せるとした19)。」に変更し、末尾に「嘔気・嘔吐予防目的でドロペリドール2.5mgを静注後に、プロポフォールで麻酔導入すると、QTcが延長するので注意する20)」を追加した。	24 25 26 27 28
改訂)Ⅲ. 静脈関連薬：バルビツール酸	29
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「癲癇脳波の持続時間は運動発作の持続時間より有意に長く、今日では脳波モニタリングは必須であると考えられているため12,13)、cuff methodは必須のモニタリング法ではなくなりつつある。」を追加した。(4)痙攣重積症に対する治療では、中ほどにある使用法を「チオペンタールの場合、3～5mg/kgをボラス投与し、burst suppressionが得られるまで1～2mg/kgのボラス投与を2～3分の間隔で繰り返す。その後3～7mg/kg/hrの持続注入を24時間以上継続する。」のように変更した。	30 31 32 33 34
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。	35
改訂)Ⅲ. 静脈関連薬：プロポフォール	36
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プロポフォールには鎮痛作用、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。	37 38 39
p.97(静-12)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從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10)。」を追加した。	40 41 42 43 44 45
改訂)Ⅳ. 吸入麻酔薬：セボフルラン	46
p.100(吸-2)1)薬理作用(2)薬効③呼吸・循環器系への作用の2文目を「気道刺激性は少ない6)。」に変更し、末尾の1文を「セボフルラン単独麻酔中のカテコラミン投与による不整脈発生は揮発性吸入麻酔薬の中では比較的少ない8)。」に変更した。	47 48 49
改訂)Ⅳ. 吸入麻酔薬：イソフルラン	50
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	51

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、	1
ハロタンとエンフルランの表現を削除した。	2
改訂) V. 局所麻酔薬：レボブピバカイン塩酸塩	3
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	4
(3) 末梢神経ブロックの解説を「0.5%レボブピバカイン (30mL まで) を投与する4) 。術後鎮痛などの持続投与としては、	5
0.125 ~ 0.25%レボブピバカイン4 ~ 6mL/hr (PCA の併用も推奨される) を用いる。」に変更した。	6
改訂) V. 局所麻酔薬：ロビバカイン塩酸塩	7
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、ロビバカインはブピバカイン	8
やレボブピバカインに比較して 1.3 ~ 1.5 倍の用量が必要である。等用量を投与する場合には、ロビバカインの中枢神経毒性や	9
心毒性はブピバカインおよびレボブピバカインよりも低いと考えるべきである。」を追加した。	10
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、ロビバカインの一部の	11
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	12
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中中枢神経症状が出現するのは、かなり大量の局所麻酔	13
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。	14
改訂) VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：スガマデクスナトリウム	15
p.144 (筋-4) 1) 薬理作用 (3) 薬物動態を簡条書きにした。	16
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	17
症の既往歴のある患者」に変更した。(5) 高齢者では、元からあった内容を①とし、新たに「② PTC が 1 ~ 2 と深部遮断時	18
にスガマデクス4mg/kg を投与した場合、TOF 比 0.9 への回復は 20 ~ 50 歳では 1.3 分、70 歳以上で 3.6 分であった 10) 。」	19
を追加した。(6) 妊産婦、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	20
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	21
ドホルモンとは複合体を形成しない 13) 。プロポフォール、チオペンタール、フェンタニル及びレミフェンタニルにはほとん	22
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。	23
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	24
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	25
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	26
ターを使用している場合には、尺側神経刺激下に母指内転筋反応での TOF カウント：4 以上を確認後に本剤を投与する5) 。」	27
を追加した。元の 2 段落目は④とした。	28
改訂) VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：ベクロニウム臭化物	29
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	30
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	31
(3) 薬物動態では、バンクロニウムに関する内容を削除した。	32
改訂) VII. 輸液・電解質液：アルブミン製剤	33
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した 5) 。」を削除	34
した。	35
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〕	36
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	37
変更した。	38
改訂) VIII. 循環作動薬：アドレナリン	39
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	40
どの「セボフルラン、イソフルランはハロタンに比べて安全とされている8) 。」を「揮発性吸入麻酔薬の中では、セボフルラ	41
ン、イソフルランは比較的安全とされている8) 。」に変更した。	42
改訂) VIII. 循環作動薬：アルプロスタジール、アルプロスタジールアルファデクス	43
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	44
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 45) 。」を削除した。	45
改訂) VIII. 循環作動薬：エフェドリン塩酸塩	46
p.210 (循-28) 2) 適応の冒頭の保険適応範囲を「注射剤では次の (1) (3) (4) が保険適応となる。」に変更した。3) 使用	47
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	48
1 ~ 2mL 静注する。」に変更した。	49
改訂) VIII. 循環作動薬：ニカルジピン塩酸塩	50
	51

p.235 (循-53) 1) 薬理作用 (2) 薬効③冠血流増加作用の 2 文目を「冠盗血現象は起こさない。」に変更した。2) 適応 (1) 周術期の異常高血圧、高血圧緊急症の④他で、「妊娠中毒症」の表現を「妊娠高血圧症候群」に変更した。4) 注意点で、新たに「(2) 警告」として「脳出血急性期の患者や脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者に投与する場合には、緊急対応が可能な医療施設において、最新の関連ガイドライン 30,31) を参照しつつ、血圧等の患者の状態を十分にモニタリングしながら投与すること。」を挿入し、以降番号をずらした。(4) 副作用に、「呼吸困難」を追加した。	1 2 3 4 5
改訂) VII. 循環作動薬：硫酸マグネシウム水和物	6
p.277 (循-95) 添付文書の改訂に伴い、2) 適応の冒頭の解説を「同じ硫酸マグネシウムであっても保険適応上は、切迫早産に対してはマグセント®注、子癇予防および治療には静注用マグネゾール®またはマグセント®注を用いる。」に変更した。	7 8
改訂) IX. 産科麻酔薬：アドレナリン	9
p.283 (産-5) 4) 注意点 (4) 慎重投与①で、「①ハロタン等の揮発性吸入麻酔薬」を「①揮発性吸入麻酔薬」に変更し、中ほどの「セボフルラン、イソフルランはハロタンに比べて安全とされている23)。」を「揮発性吸入麻酔薬の中では、セボフルラン、イソフルランは比較的安全とされている23)。」に変更した。	10 11 12
改訂) IX. 産科麻酔薬：アルプロスタジル、アルプロスタジリアルファアクス	13
p.287 (産-9) 1) 薬理作用 (2) 薬効①血圧低下作用の後半にあった「臨床試験350例において低血圧麻酔における血圧下降の有効率は 80%、出血減少の有効率は 70%、術中異常高血圧における血圧下降度の有効率は 83%であった 4.5) 」。を削除した。	14 15
改訂) IX. 産科麻酔薬：イソフルラン	16
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。	17 18 19
p.291 (産-13) 3) 使用法の冒頭の解説を「産科領域では、前回帝王切開既往や胎児機能不全などの帝王切開時に使用されることもある。ただし様々な要素が胎児に影響を与える。」に変更した。4) 注意点 (4) 併用禁止薬物①アドレナリンの冒頭部より「ハロタンよりも心室性不整脈を惹起しにくい」を削除した。(5) 妊婦の最終段落を「2003 年に生後 7 日目のラットにイソフルラン6 時間の麻酔が神経変性を増加させ、その後の脳の高次機能に影響を与えたという論文 17) 以降、ヒトに対する周産期・小児期の麻酔の安全性について議論が続いている。」に変更した。	20 21 22 23 24
改訂) IX. 産科麻酔薬：エフェドリン塩酸塩	25
p.293 (産-15) 2) 適応の冒頭の保険適応範囲を「注射剤では次の (1) (3) (4) が保険適応となる。」に変更した。3) 使用法 (1) 注射剤①の 2 文目を「1 アンプル (40mg/1mL) を生食 7 ~ 9mL にて希釈して、4 ~ 5mg/1mL の溶液として適宜1 ~ 2mL 静注する。」に変更した。	26 27 28
改訂) IX. 産科麻酔薬：オキシトシン	29
p.296 (産-18) 3) 使用法 (2) 帝王切開術ほかの①点滴静注法に、「一般的には、最初子宮が収縮し出血がコントロールできるまでは 200mU/min で開始した後、安定すれば回復室までは 5 分の1 ~ 10分の1に減量、その後中止する。帝王切開術に単回緩徐投与して有効な子宮収縮が得られるオキシトシンの必要量 (ED90) は陣痛が発生していない妊婦では、0.35 単位 2) 、オキシトシンを用いた分娩誘発をしている妊 婦では 2.99 単位であった 3) 。持続投与する場合の ED90 は 0.29U/min であった 4) 」。を追加した。	30 31 32 33 34
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。	35 36
改訂) IX. 産科麻酔薬：ケタミン塩酸塩	37
p.298 (産-20) 1) 薬理作用 (1) 作用機序を変更した。(2) 薬効の「①麻酔・鎮痛作用」を「鎮痛作用は麻酔作用より少ない投与量で発現する3) 。皮膚、筋肉、骨などの体性神経系の痛みに対し強い鎮痛作用を持ち、手術に必要な無痛状態が得られる。」に変更した。④その他の作用の d) に「最近の研究から、適切な呼吸管理のもとにケタミンを使用する場合、頭蓋内圧上昇は認められないと報告されている4) 」を追加した。(3) 薬物動態を変更した。2) 適応の冒頭の解説を「添付文書上、手術・検査および処置時の全身麻酔および吸入麻酔の導入に使用できる。検査・処置時や区域麻酔における鎮痛・鎮静にも使用される。」に変更し、(1) 以降を整理して並べ替えた。3) 使用法では、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) プロポフォー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。	38 39 40 41 42 43 44 45 46
p.299 (産-21) 4) 注意点 (1) 基本的注意点の④を、元の「④ケタミンは、口腔内および気道分泌物を増加させ、気道閉塞・喉頭痙攣誘発の危険性因子となるため、分泌物抑制薬としてアトロピンの事前投与が推奨される。」から「④ケタミン投与後の有害事象として、筋緊張の亢進と嘔気・嘔吐が高頻度に認められる。喉頭痙攣や口腔・気道分泌物の増加は稀であるため、アトロピンの事前投与は必ずしも必要ない 3) 」。に変更した。元あった「(2) 産科領域における注意点」は (7) に移動した。(2) 薬物相互作用で、元の「②β遮断薬」と「③急性・慢性アルコール中毒患者」を削除した。(3) 禁忌の中にあった慎重	47 48 49 50 51

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。	1 2 3
c）痙攣に元あった「ケタミンによる麻酔時には咽喉頭反射が維持されているので、咽喉頭に機械的刺激を与えると、喉頭痙攣を生じることがある。」を削除した。d）覚醒時反応の内容を「浮遊感覚、鮮明な夢（悪夢など）、幻覚、譫妄状態などが出現する。これらの現象は小児より成人に、男性より女性に多いとされている1,2）。悪夢や幻覚は覚醒により消失するが、ケタミン使用の数週間後まで再発（flashbacks）の報告がある1）。覚醒時反応の予防として、ジアゼパム（0.15～0.3mg/kg）などのベンゾジアゼピン系鎮静薬やバルビツール酸系鎮静薬を併用投与する1）。」のように変更した。②その他の副作用のd）その他を変更した。「（６）高齢者」を新たに追加した。	4 5 6 7 8 9
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。	10 11
改訂）Ⅸ．産科麻酔薬：ジアゼパム	12
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。	13 14 15 16
p.302（産-24）４）注意点に「（５）相互作用」を追加した。	17
改訂）Ⅸ．産科麻酔薬：スキサメトニウム塩化物水和物	18
p.310（産-32）（５）産科領域における注意点①胎盤通過性の冒頭の１文を「臨床使用量での胎盤通過性はほとんど認められない7）」に変更した。	19 20
改訂）Ⅸ．産科麻酔薬：セボフルラン	21
p.311（産-33）１）薬理作用（２）薬効③呼吸・循環器系への作用の２文目を「気道刺激性は少ない10）。」に変更し、末尾の１文を「セボフルラン単独麻酔中のカテコラミン投与による不整脈発生は揮発性吸入麻酔薬の中では比較的少ない12）。」に変更した。	22 23 24
改訂）Ⅸ．産科麻酔薬：アスフルラン	25
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）使用法を大幅に変更した。	26 27 28
p.316（産-38）４）注意点（１）基本的注意点に「⑩大気圧下のア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ア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、炭素吸着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。	29 30 31 32 33
改訂）Ⅸ．産科麻酔薬：ドロペリドール	34
p.322（産-44）１）薬理作用の（２）薬効の③の解説に「ドロペリドールの術後嘔気と術後嘔吐の予防効果は同等であるが、その作用時間は短い5）。」を追加した。２）適応（３）硬膜外微量オピオイド注入の際の嘔気・嘔吐の予防の２文目を「米国食品医薬品局（FDA）は2001年12月に、2.5mgを超えるドロペリドールの使用に関して警告文を发出し、ドロペリドールの適応を制吐薬のみに限定した7～10）。」のように変更した。	35 36 37 38
改訂）Ⅸ．産科麻酔薬：ニカルジピン塩酸塩	39
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。	40 41
p.326（産-48）４）注意点で、新たに「（２）警告」として「脳出血急性期の患者や脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者に投与する場合には、緊急対応が可能な医療施設において、最新の関連ガイドライン30,31）を参照しつつ、血圧等の患者の状態を十分にモニタリングしながら投与すること。」を挿入し、以降番号をずらした。（４）副作用に、「呼吸困難」を追加した。	42 43 44
改訂）Ⅸ．産科麻酔薬：バルビツール酸	45
p.333（産-55）４）注意点（３）妊婦の①の末尾の「昇圧薬としてはαβ作用のバランスのとれたエフェドリンが今のところ推奨されている12）。」を削除した。	46 47
改訂）Ⅸ．産科麻酔薬：フェンタニルクエン酸塩	48
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	49 50 51

た。	1
改訂) IX. 産科麻酔薬：プロピバカイン塩酸塩	2
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% プロピバカイン～」を「0.0625 ~ 0.125% プロピバカイン～」に変更した。②脊髄くも膜下麻酔 + 硬膜外麻酔の投与例で元あった「持続硬膜外注入として 0.1% プロピバカイン～」を「持続硬膜外注入として 0.0625% プロピバカイン～」に変更した。	3 4 5
改訂) IX. 産科麻酔薬：プロプレノルフィン塩酸塩	6
p.346 (産-68) 1) 薬理作用 (3) 薬物動態②に「なお、この投与量では母体および胎児に対する副作用を認めず、新生児のアプガースコアや神経行動学的検査およびその後の哺乳力にも異常を認めていない 6)。」を追加した。2) 適応を「(1) 帝王切開術の麻酔およびその補助鎮痛、(2) 術後鎮痛、(3) 分娩時鎮痛」に変更した。	7 8 9
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。	10 11
改訂) IX. 産科麻酔薬：プロポフォール	12
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。	13 14
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「一方で卵アレルギイ患者には プロポフォールは安全に使用できるという報告もある11)。」を追加した。	15 16 17 18 19 20
改訂) IX. 産科麻酔薬：ベクロニウム臭化物	21
p.352 (産-74) 1) 薬理作用 (2) 薬効ならびに (3) 薬物動態では、バンクロニウムに関する内容を削除した。	22
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にあったバ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。	23 24 25
改訂) IX. 産科麻酔薬：ペンタゾシン、ペンタゾシン塩酸塩	26
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。	27 28
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。	29 30
改訂) IX. 産科麻酔薬：ミダゾラム	31
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。	32 33 34
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。	35
p.360 (産-82) 4) 注意点に「(8) 禁忌」を追加した。	36
改訂) IX. 産科麻酔薬：モルヒネ塩酸塩、モルヒネ硫酸塩	37
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。	38 39
改訂) IX. 産科麻酔薬：硫酸マグネシウム水和物	40
p.375 (産-97) 1) 薬理作用 (2) 薬効に「③産科領域においても、NMDA 受容体遮断効果ゆえ鎮痛効果を発揮する 1 ~ 5)」を追加した。2) 適応に「(6) 無痛分娩および帝王切開術時の鎮痛補助」を追加した。	41 42
p.376 (産-98) 3) 使用法に、「(3) 持続静注」、「(4) 脊髄くも膜下腔への投与」と「(5) 硬膜外腔への投与」を追加した。4) 注意点 (1) 基本的注意点と副作用①で、マグセント注の効能追加について、「～、2013 年 3 月の添付文書改訂で、マグセント®注の効能・効果に、重症妊娠高血圧症候群における子癇の発症抑制および治療が追加された。」と追加した。副作用について、⑪(イレウス)、⑫(横紋筋融解症)、⑬(低マグネシウム血症の解説)、⑭(高マグネシウム血症の対策)を追加した。(3) 相互作用に「⑥バルビツレート、催眠薬、麻酔薬 併用により呼吸抑制を起こすことがある。」を追加した。	43 44 45 46 47
改訂) IX. 産科麻酔薬：レボプロピバカイン塩酸塩	48
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。	49 50 51

p.379 (産-101) 3) 使用法 (3) 末梢神経ブロックの解説を「0.5%レボブピバカイン (30mLまで) を投与する4)。術後鎮痛などの持続投与としては、0.125 ～ 0.25%レボブピバカイン4 ～ 6mL/hr (PCA の併用も推奨される) を用いる。」に変更した。	1 2
改訂) IX. 産科麻酔薬：レミフェンタニル	3
p.383 (産-105) 3) 使用法 (2) 経膈分娩時の鎮痛②の中で、元あった「～持続投与量を0.1μg/kg/min まで漸増させる方法が、母児への副作用の出現が少なく、局所麻酔への転向も5%と少なかったと報告されている23)。」を「～持続投与量を0.1μg/kg /min まで漸増させる方法が、ボーラス量を1μg/kg/min まで漸増させる方法より母児への副作用の出現が少なかったと報告されている23)。」に変更した。	4 5 6 7
改訂) IX. 産科麻酔薬：ロピバカイン塩酸塩	8
p.390 (産-112) 1) 薬理作用 (1) 作用機序に、「ただし、臨床的に同じ麻酔効果を発現するには、ロピバカインはブピバカインやレボブピバカインに比較して 1.3 ～ 1.5 倍の用量が必要である。等用量を投与する場合には、ロピバカインの中枢神経毒性や心毒性はブピバカインおよびレボブピバカインよりも低いと考えるべきである。」を追加した。2) 適応に「(3) 術後鎮痛 (持続硬膜外投与)」と「(4) 浸潤麻酔」を追加した。また、ロピバカインの一部の適応外使用が保険診療として認められたことについての解説を追加した。	9 10 11 12 13
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。	14 15 16
改訂) X. 小児麻酔薬：アクスメアトミジン塩酸塩	17
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。	18
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。	19 20
改訂) X. 小児麻酔薬：ドロペリドール	21
p.417 (児-24) 1) 薬理作用の (2) 薬効の③の解説に「ドロペリドールの術後嘔気と術後嘔吐の予防効果は同等であるが、その作用時間は短い5)。」を追加した。2) 適応 (1) 制吐作用の解説に「ドロペリドールの使用量は 2.5mg を超えない。術後嘔気嘔吐ハイリスク群ではデキサメタゾン8mg と併用する6)。」を追加した。(2) 硬膜外微量オピオイド注入の際の嘔気・嘔吐の予防の2文目を「米国食品医薬品局 (FDA) は 2001 年 12 月に、2.5mg を超えるドロペリドールの使用に関して警告文を発出し、ドロペリドールの適応を制吐薬のみに限定した7 ～ 10)。」のように変更した。	22 23 24 25 26
改訂) X. 小児麻酔薬：フェンタニルクエン酸	27
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。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。	28 29 30 31
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。	32 33
改訂) X. 小児麻酔薬：プロポフォール	34
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的な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。	35 36 37
p.432 (児-39) 4) 注意点 (4) 副作用の②の末尾に「一方で卵アレルギー患者にはプロポフォールは安全に使用できるという報告もある14)。」を追加した。	38 39
改訂) X. 小児麻酔薬：ベクロニウム臭化物	40
p.435 (児-42) 1) 薬理作用 (2) 薬効では、バンクロニウムに関する内容を削除した。	41
改訂) X. 小児麻酔薬：ミダゾラム	42
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。	43 44
改訂) X. 小児麻酔薬：ロピバカイン塩酸塩	45
p.455 (児-62) 1) 薬理作用 (1) 作用機序に、「ただし、臨床的に同じ麻酔効果を発現するには、ロピバカインはブピバカインやレボブピバカインに比較して 1.3 ～ 1.5 倍の用量が必要である。等用量を投与する場合には、ロピバカインの中枢神経毒性や心毒性はブピバカインおよびレボブピバカインよりも低いと考えるべきである。」を追加した。2) 適応に「(3) 術後鎮痛 (持続硬膜外投与)」と「(4) 浸潤麻酔」を追加した。	46 47 48 49
改訂) XI. ペイン：アセトアミノフェン	50
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	51

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。	1 2
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。	3 4 5
改訂）Ⅺ．ペイン：インドメタシン	6
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。	7 8
改訂）Ⅺ．ペイン：ケトプロフェン	9
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。	10 11
p.467（ペ-11）4）注意点（基本的注意点）の②を「②慎重投与」、③を「③併用注意」として箇条書きに整理した。（3）副作用の③と④を箇条書きに整理した。元あった「⑤術後痛に対して使用した場合、～」を削除した。	12 13
改訂）Ⅺ．ペイン：セレコキシブ	14
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。	15 16
改訂）Ⅺ．ペイン：トラマドール塩酸塩	17
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 7、8）（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。	18 19 20 21
p.482（ペ-26）4）注意点（1）基本的注意点では、元あった①と②を、①の a）と b）に整理し、新たに「②退薬症候 13）」、「③乱用・依存 14）」、「④セロトニン症候群」、「⑤ CYP2D6 の遺伝子多型」を追加した。2) 禁忌に、「④アルコール、睡眠薬、鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬または向精神薬による急性中毒患者（中枢神経抑制及び呼吸抑制を悪化させることがある）」、「⑤モノアミン酸化酵素阻害薬を投与中の患者、または投与中止後 14 日以内の患者」、「⑥治療により十分な管理がされていない癲癇患者（症状が悪化することがある）」を追加した。元あった「（3）慎重投与」は削除した。（3）副作用では、①に「トラマドール製剤の処方開始にあたっては、副作用の予防対策として制吐剤、緩下剤の併用や少量からの投与開始などが考慮されるべきである。」を追加した。（4）高齢者では、「さらに、75 歳以上の高齢者では、本薬の血中濃度が高い状態で持続し、作用及び副作用が増強することがあるので、1 日 300mg を超えないことが望ましいとされている。後期高齢者（75 歳以上）では前期高齢者（65 歳以上 75 歳未満）に比べ、Cmax、AUC0-∞及び尿中排泄量が 30 ～ 50%増加し、t1/2、β及び MRT が約 1 時間遷延していたとされている。」を追加した。「（5）妊婦」を追加した。（6）小児では、元あった①を、「①十分な経験がないため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。投与する際には、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行う。」と「②体重 25kg 未満の小児に対しては注射剤を用いて少量から投与する。」に変更した。	22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
改訂）Ⅺ．ペイン：フェンタニルクエン酸塩（貼付剤・パッカル錠・舌下錠を含む）	35
p.491（ペ-35）1）薬理作用（2）薬効の④を「④フェンタニル注射液は、麻酔時、術後鎮痛や癌性痛治療に使用されている。呼吸状態のモニタリング下であれば硬膜外投与も可能である3）。」に変更した。（3）薬物動態の④として、貼付剤に関する内容を追加した。2) 適応では、「●フェンタニル貼付剤に関して」を変更し、「●フェンタニルパッカル錠、舌下錠に関して」を追加した。	36 37 38 39
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「●フェンタニルパッカル錠、舌下錠の使用法」を追加した。	40 41
改訂）Ⅺ．ペイン：モルヒネ塩酸塩、モルヒネ硫酸塩	42
p.499（ペ-43）2）適応を、箇条書きに整理した。	43
改訂）Ⅺ．ペイン：ブプレノルフィン塩酸塩	44
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。	45 46 47 48 49 50 51

改訂) XI. ペイン：アミトリプチリン塩酸塩

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

改訂) XI. ペイン：デュロキセチン塩酸塩

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

改訂) XI. ペイン：ノルトリプチリン塩酸塩

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

改訂) XI. ペイン：フルボキサミンマレイン塩酸塩

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

改訂) XI. ペイン：ミルナシブラン塩酸塩

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

改訂) XI. ペイン：トピラマート

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

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

改訂) XI. ペイン：プレガバリン、ガバペンチン

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

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

改訂) XI. ペイン：ケタミン塩酸塩

p.558 (ペ-102) 1) 薬理作用 (1) 作用機序を、他の領域と同じとなるように変更した。(2) 薬効①麻酔・鎮痛作用の解説の冒頭に「鎮痛作用は麻酔作用より少ない投与量で発現する 3)。」を追加した。④そのたの作用の d) に「最近の研究から、適切な呼吸管理のもとにケタミンを使用する場合、頭蓋内圧上昇は認められないと報告されている 4)。」を追加した。

(3) 薬物動態を、他の領域と同じとなるように変更した。4) 注意点 (1) 基本的注意点の④を「④ケタミン投与後の有害事象として、筋緊張の亢進と嘔気・嘔吐が高頻度に認められる。喉頭痙攣や口腔・気道分泌物の増加は稀であるため、アトロピンの事前投与は必ずしも必要ない 3)。」に変更した。

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

p.560 (ペ-104) (5) 副作用①重大な副作用 a) 急性心不全を「急性心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。」のように変更した。c) 痙攣に元あった「ケタミンによる麻酔時には咽喉頭反射が維持されている

ので、咽喉頭に機械的刺激を与えると、喉頭痙攣を生じることがある。」を削除した。d) 覚醒時反応の内容を「浮遊感覚、鮮明な夢（悪夢など）、幻覚、譫妄状態などが出現する。これらの現象は小児より成人に、男性より女性に多いとされている1,2) 。	1
悪夢や幻覚は覚醒により消失するが、ケタミン使用の数週間後まで再発（flashbacks）の報告がある1)。覚醒時反応の予防として、ジアゼパム（0.15 ～ 0.3mg/kg）などのベンゾジアゼピン系鎮静薬やバルビツール酸系鎮静薬を併用投与する1) 。	2
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。	3
	4
	5
改訂) XI. ペイン：バクロフェン	6
p.580（ベ-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。	7
	8
	9
	10
改訂) XII. 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	11
p.583（ベ-127）1）薬理作用（2）薬効①血圧低下作用の後半にあった「臨床試験 350 例において低血圧麻酔における血圧下降の有効率は 80%、出血減少の有効率は 70%、術中異常高血圧における血圧下降度の有効率は 83%であった 4、5) 。	12
」を削除した。	13
	14
改訂) XII. ペイン：デクスメタドミジン塩酸塩	15
p.593（ベ-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。	16
改訂) XII. ペイン：A 型ボツリヌス毒素	17
p.604（ベ-148）2）適応の末尾の 1 段落を「その他、種々の消化管疾患、前立腺肥大症、月経痛の緩和、陰部痛、骨盤低筋群の痛み、神経障害性疼痛、虚血性潰瘍の治療、腫瘍（血管を拡張させ、血流を増やすことで放射線療法の効果を高め、抗瘍薬の腫瘍組織への移行を促進）、血管運動性鼻炎、神経障害性疼痛疾患（三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛、幻肢痛、手根管症候群など）に試されている3) 。	18
」に変更した。	19
	20
	21
改訂) XII. ペイン：ビスホスホネート系製剤（エチドロネ酸二ナトリウム、アレンドロネ酸ナトリウム水和物、リセドロネ酸ナトリウム水和物、パミドロネ酸二ナトリウム、インカドロネ酸二ナトリウム、ゾレドロネ酸水和物）	22
	23
p.604（ベ-148）頁タイトルに「ゾレドロネ酸水和物」を追加した。	24
p.605（ベ-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。	25
	26
改訂) XII. その他：ドロペリドール	27
p.640（他-22）1）薬理作用（2）薬効③を「③ドロペリドールは制吐作用を持つが、鎮痛作用はないと考えられている。2.5mg 未満の少量で、嘔気・嘔吐の予防および治療に用いられている3,4) 。	28
ドロペリドールの術後嘔気と術後嘔吐の予防効果は同等であるが、その作用時間は短い 5) 。	29
」に変更した。2）適応に元あった「（1）嘔気・嘔吐」を「（1）制吐作用」に変更し、解説に「ドロペリドールの使用量は 2.5mg を超えない。術後嘔気嘔吐ハイリスク群ではデキサメタゾン8mg と併用する6) 。	30
」を追加した。（2）硬膜外微量オピオイド注入の際の嘔気・嘔吐の予防の 2 文目を「米国食品医薬品局（FDA）は 2001年12月に、2.5mg を超えるドロペリドールの使用に関して警告文を發出し、ドロペリドールの適応を制吐薬のみに限定した 7 ～ 10) 。	31
」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。	32
	33
	34
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）	35
	36
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。	37
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。	38
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）	39
	40
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った「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。	41
	42
	43
	44
p.653（他-35）4）注意点（1）基本的注意点③にあった「感染性ショック」を「敗血症性ショック」に変更した。	45
改訂) XII. その他：アドレナリン	46
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。	47
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）	48
	49
p.685（他-67）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。	50
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。	51

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）	1
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、デキサメサゾン0.75mg と同等である。」に変更した。	2
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。	3
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。	4
改訂) XII. その他：インスリン	5
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。	6
2016.3.25 改訂) X. 小児麻酔薬：プロポフォール	7
P430（児 -37）（4）小児領域における薬物動態に「③ 3～26ヵ月の乳幼児 41 人に対してセボフルラン吸入による導入後、セボフルラン吸入を中止してレミフェンタニル 0.26 μ g/kg/min 投与下に、プロポフォールを2.5mg/kg ボーラス投与に引き続き 8mg/kg/hr の一定速度で平均 99 分間持続静注した研究で、ボーラス投与 5 分後から投与終了までの動脈血漿濃度は 2～4 μ g/mL の範囲に収まった。」を追記、文献 8）を追記した。次の文書に④を追記し「このような」を削除、文末の「クリアランスが早い蓄積作用は少ないと考えられている。」を「context-sensitive half time は成人より長く、投与中止から覚醒までに要する時間は延長する」に変更した。	8
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（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。	9
P431（児 -38）3）使用法（1）全身麻酔の導入 ①の文献 8）を文献 9）に変更した。3）使用法（1）全身麻酔の導入 ②の文献 9）を文献 10）に変更した。3）使用法（2）全身麻酔の維持の文献 10）を文献 11）に変更し、文末に「ここに示す投与方法は 2 時間程度の短時間の全身麻酔におけるものであることに留意する。」を追記した。3）使用法（2）全身麻酔の維持の②の文献 11）を文献 12）に変更し、「ただし、この結果は数時間程度のプロポフォール投与における血中濃度測定の結果から導き出された 4 時間を上限とする薬物動態シミュレーションによるものであり、8 時間を超えるような長時間投与時の血中濃度を保証するものではないことに留意する。」を追記した。3）使用法（2）全身麻酔の維持③の文献 12）を文献 13）に変更した。4）注意点（1）基本的注意点⑦の 2 行目「1 アンブルを複数の患者に使用しない。本薬の投与に使用した注射器、チューブ類および残液は投与開始 12 時間後で廃棄する。また、12 時間を超えて投与する場合は、新たな注射器、チューブ類および本薬を使用する」に変更した。4）注意点（1）基本的注意点⑨の 3 行目「リドカイン（20mg）」を「リドカイン（0.5～1mg/kg）」に変更し、文献 13）を文献 14）に変更した。4）注意点（4）副作用②の文献 14）を文献 15）に変更した。4）注意点（4）副作用③の文献 15）を文献 16）に変更した。4）注意点（4）副作用④を「④ プロポフォールによる鎮静後に乳酸アシドーシスを発症し、治療抵抗性の徐脈の発現と不全収縮（心静止）に至る症例の報告がみられており、プロポフォール注入症候群（propofol infusion syndrome：PRIS）と名付けられた 17）。詳細な発生機序は不明だがミトコンドリアにおける脂質代謝障害に基づく機序が示唆されている18,19）。この症候群が提唱された端緒は小児へのプロポフォールの長期使用であり、このため添付文書には小児の集中治療における人工呼吸中の鎮静に本薬を使用しないこととされている。医学的には、投与対象（小児）と投与目的（集中治療における人工呼吸中の鎮静）で一律に禁忌とするよりも、PRIS 発症のリスクとして考えられている要因、すなわち高用量・長時間の投与、小児、頭部外傷、けいれん重積、上気道感染、カテコラミン投与、ステロイド投与、糖摂取不足など 17,18）を、慎重投与の対象とするのが妥当かもしれない。換言すれば、本薬の適応とされている全身麻酔での使用にあっても、小児では体重あたりの投与量が成人と比較して多量になるため、特に長時間の麻酔においては他の鎮静薬などと組み合わせるなどして、プロポフォール総投与量の低減をはかることが望ましい。」に変更し、「⑤小児への本剤投与が概ね 24 時間を超過する場合は、通常のモニタリングに加えて、V1-3 の前胸部誘導モニタリング（PRIS 発症時に高率に認められるBrugada 型 ST 上昇 20）を検出するため）あるいは 12 誘導心電図モニタリング、動脈血液ガス分析（電解質を含む）、血中乳酸値、中性脂肪値、血中クレアチニンホスホキナーゼ（CPK）値 21）、腎および肝機能値、血中・尿中ミオグロビン値等を定期的に測定・評価し、PRIS の早期徴候を見逃さない対策が必須である。本剤の長時間投与では本剤の投与速度を 4mg/kg/hr 以下に制限し、適切な糖負荷（6-8mg/kg/min）22）をはかる。小児への本剤投与は投与速度にかかわらず最長でも 48 時間を超えるべきでない。」と「⑥ PRIS の徴候を認めた場合は本剤の投与を直ちに中止して呼吸・循環の安定化に努め、アシドーシスの是正、電解質 補正などの対症療法を行う。機械的循環補助（ECMO）や血液濾過、血漿交換による救命例が報告されている23,24）。」を追記した。	10
2016.8.19 改訂) VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：スガマデクサトリウム	11
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、	12

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、冠脈攣縮(頻度不明)が挙げられている。」に変更した。	1 2 3 4 5
改訂) VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：ベクロニウム臭化物	6
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。	7 8
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。	9 10 11
改訂) VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：ロクロニウム臭化物	12
P157 (筋 -17) 添付文書の変更に伴い、4) 注意点 (1) 基本的注意点③「抗コリンエステラーゼ薬」を「スガマデクスまたは抗コリンエステラーゼ薬」に変更し、4) 注意点 (5) 薬力学・薬物動態学に影響を及ぼす病態・疾患④神経筋疾患に、「筋弛緩モニターによる確認を必ず行うとともに、患者の呼吸状態等に十分注意し、必要に応じてスガマデクスによる筋弛緩状態からの回復を行う12)。また、これらの患者では筋弛緩状態からの回復に抗コリンエステラーゼ剤を使用しない。」を追記した。	13 14 15 16 17
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。	18 19 20
改訂) X. 小児麻酔薬：抱水クロラル	21
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。	22 23 24 25
2016.11.25 改訂) I. 催眠鎮静薬：フルニトラゼパム	26
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。	27 28 29 30 31
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。	32 33
2017.2.27 改訂) XI. ペイン：デュロキセチン塩酸塩	34
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。	35 36 37
改訂) XI. ペイン：ミルナシブラン塩酸塩	38
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。	39 40 41 42
2018.4.27 改訂) II. 鎮痛薬・拮抗薬：エブタゾシン臭化水素酸塩	43
P47 (痛 -7) 3) 使用法 (5) 持続硬膜外投与を「エブタゾシンには 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。	44 45 46
改訂) XI. ペイン：エブタゾシン臭化水素酸塩	47
P503 (ペ -46) 3) 使用法 (5) 持続硬膜外投与を「エブタゾシンには 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。	48 49 50
2019.1.31 改訂) I. 催眠鎮静薬：ミダゾラム	51

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。	1 2 3 4 5 6
改訂）Ⅸ．産科麻酔薬：ミダゾラム	7
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。	8 9 10 11 12 13
2019.5.28 改訂）Ⅹ．小児麻酔薬：ミダゾラム	14
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。」を追加した。	15 16
2025.4.25 第4版（Ⅰ章～Ⅻ章）公開	17
（新規追加 24項目、改訂138項目、削除19項目、執筆者一覧更新）	18
新規）Ⅱ．鎮痛薬・拮抗薬（1項目：アセトアミノフェン）	19
Ⅲ．静脈関連薬（1項目：レミマゾラムベシル酸塩）	20
Ⅴ．局所麻酔薬（1項目：リドカイン・プロピトカイン）	21
Ⅸ．産科麻酔薬（9項目：アセトアミノフェン、オンダンセトロン、オンダンセトロン塩酸塩水和物、グラニセトロン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、デクスメデトミジン塩酸塩、トラネキサム酸、ノルアドレナリン、チアミラルナトリウム）	22 23 24
Ⅹ．小児麻酔薬（7項目：オンダンセトロン、ジクロフェナクナトリウム、チアミラルナトリウム、フルルビプロフェンアキセチル、レボプロピバカイン塩酸塩、ロキソプロフェンナトリウム水和物、抱水クロラル）	25 26
Ⅺ．ペイン（3項目：モルヒネ硫酸塩水和物、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、ミノドロン酸水和物）	27
Ⅻ．その他（2項目：遺伝子組み換え型血液凝固第Ⅶ因子、乾燥人フィブリノゲン）	28
削除）Ⅱ．鎮痛薬・拮抗薬（1項目：ブトルファノール酒石酸塩）	29
Ⅴ．局所麻酔薬（1項目：ジブカイン塩酸塩）	30
Ⅵ．筋弛緩薬・拮抗薬（1項目：ベクロニウム臭化物）	31
Ⅶ．循環作動薬（1項目：アムリノン）	32
Ⅸ．産科麻酔薬（7項目：アルプロスタジル、アルプロスタジルアルファデクス、ジノプロストトロメタミン、ドパミン塩酸塩、バルビツール酸、ベクロニウム臭化物、モルヒネ硫酸塩水和物）	33 34
Ⅹ．小児麻酔薬（2項目：ベクロニウム臭化物、抱水クロラル）	35
Ⅺ．ペイン（5項目：ブトルファノール酒石酸塩、トピラマート、コハク酸エステルナトリウム、デクスメデトミジン塩酸塩、カブサイシン）	36 37
Ⅻ．その他（1項目：オルシブレンナリン硫酸塩）	38
改訂）Ⅰ 催眠鎮静薬：エスタゾラム	39
4）注意点（1）基本的注意点の2番目に以下の文章を追加挿入し、以降を順次繰下げる。 「②連用により薬物依存を生じることがあるので、漫然とした継続投与による長期使用を避ける。本剤の投与を継続する場合には治療上の必要性を十分に検討する。投与を中止する場合には離脱症状に注意し、徐々に減量するなど慎重に行う。」 「連用後に投与を急に中止すること」→「連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止」	40 41 42 43
オキサゾラム	44
4）注意点（1）基本的注意点の2番目として以下の文章を追加挿入する。 「②連用により薬物依存を生じることがあるので、漫然とした継続投与による長期使用を避ける。本剤の投与を継続する場合には治療上の必要性を十分に検討する。投与を中止する場合には離脱症状に注意し、徐々に減量するなど慎重に行う。」	45 46 47
ジアゼパム	48
4）注意点（1）基本的注意点を以下のように修正・追加 「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ので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させない。	49 50 51

②連用により薬物依存を生じることがあるので、漫然とした継続投与による長期使用を避ける。本剤の投与を継続する場合に	1
は治療上の必要性を十分に検討する。投与を中止する場合には離脱症状に注意し、徐々に減量するなど慎重に行う。」	2
セコバルピタルナトリウム	3
4) 注意点 (1)基本的注意点に以下を挿入	4
「⑤連用により薬物依存を生じることがあるので、漫然とした継続投与による長期使用を避ける。本剤の投与を継続する場合	5
には治療上の必要性を十分に検討する。投与を中止する場合には離脱症状に注意し、徐々に減量するなど慎重に行う。」	6
4) 注意点 (2)禁忌に以下を挿入	7
「同じバルピツール酸系化合物であるチオペンタルナトリウム・チアミラルナトリウムでは、添付文書に「重症気管支喘	8
息の患者」がある。」	9
4) 注意点 (2)禁忌の1番目の文章から「気管支喘息、および」を削除	10
デクスメデトミジン塩酸塩	11
1) 薬理作用④循環作用に以下を挿入	12
急速投与した場合は α 2Bアドレナリン受容体刺激により末梢血管が収縮し一過性に血圧が上昇する。	13
2) 適応③全身麻酔の補助に以下のように修正・追加	14
「麻酔薬の削減、循環系の安定、覚醒時振戦の防止、麻酔後譫妄の抑制」→「麻酔薬の削減、循環系の安定、覚醒時不穏興奮	15
振戦の防止、レミフェンタニル誘導性痛覚過敏の抑制」	16
3) 使用法に以下を挿入	17
薬物動態の相違により小児では比較的高用量を必要とし、6歳以上では1.0 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、6歳未満では1.4 $\mu\text{g/kg/hr}$ を上限の目安	18
とする（小児麻酔の項参照）。	19
3) 使用法 ①集中治療における人工呼吸中および離脱後の鎮静に以下のように修正	20
「ベンゾジアゼピン系薬に較べて譫妄の発現が少ない利点がある」→「デクスメデトミジンによりせん妄、高血圧、頻脈の発	21
現が減少する。」	22
3) 使用法 ③全身麻酔の補助に以下のように修正・追加	23
「また覚醒時の振戦の抑制し、譫妄の発見を防止できる利点がある」→「また覚醒時の不穏興奮や振戦を抑制し、レミフェン	24
タニル誘導性痛覚過敏の発現を防止できる利点がある」	25
2) 適応 ①集中治療における人工呼吸中および離脱後の鎮静から「長期の投与が可能である」を削除	26
リアゾラム	27
4) 注意点 (1)基本的注意点を以下のように修正・追加する。	28
「①連用により薬物依存を生じることがあるので、漫然とした継続投与による長期使用を避ける。本剤の投与を継続する場合	29
には治療上の必要性を十分に検討する。	30
②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ので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させ	31
ない。」	32
(9) 警告に以下の文章を追加する。	33
「入眠までの、あるいは中途覚醒時の出来事を記憶していないことがある。」	34
ニトラゼパム	35
「European Medicine AgenciesはQT延長による不整脈リスクを最小限にするため、成人のヒドロキシジンを1日100mg	36
以下にすることを推奨している。」を追加	37
「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。」を削除	38
フルニトラゼパム	39
4) 注意点 (1)基本的注意点に以下を追記	40
「②連用により薬物依存を生じることがあるので、漫然とした継続投与による長期使用を避ける。本剤の投与を継続する場合	41
には治療上の必要性を十分に検討する。投与を中止する場合には離脱症状に注意し、徐々に減量するなど慎重に行う。」	42
フルラゼパム塩酸塩	43
4) 注意点 (1)基本的注意点に以下を追記	44
「⑤連用により薬物依存を生じることがあるので、漫然とした継続投与による長期使用を避ける。本剤の投与を継続する場合	45
には治療上の必要性を十分に検討する。投与を中止する場合には離脱症状に注意し、徐々に減量するなど慎重に行う。」	46
プロチゾラム	47
4) 注意点 (1)基本的注意点に以下を追記	48
「③連用により薬物依存を生じることがあるので、漫然とした継続投与による長期使用を避ける。本剤の投与を継続する場合	49
には治療上の必要性を十分に検討する。投与を中止する場合には離脱症状に注意し、徐々に減量するなど慎重に行う。」	50
プロマゼパム	51

麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第4版 © 2009 - 2025 公益社団法人日本麻酔科学会 第4版 第1訂 2025.04.25 (後付 - 17) 801

2) 適応 (1) 錠剤 ②「歯痛、痛風の鎮痛・消炎」を「歯痛の鎮痛・消炎」に変更、③「急性上気道炎時の緊急解熱」を「急性上気道炎時の緊急解熱・鎮痛」に変更、①と②の順番を入れ替える	1 2
2) 適応 (3) 坐剤 ①と②の順番を入れ替え、③「他の薬物が効果の無い急性上気道炎時の緊急解熱」を「他の薬物の効果が期待できないか、投与が不可能な場合の急性上気道炎時の緊急解熱」に変更	3 4
2) 適応 (4) テープ剤 「腱鞘炎」を「腱・腱鞘炎」に変更	5
2) 適応 「(5) 軟膏」を「(5) 軟膏・ローション」に変更し、「腱鞘炎」を「腱・腱鞘炎」に変更	6
3) 使用法「(5) 軟膏」を「(5) 軟膏・ローション」に変更	7
4) 注意点 (1) 基本的注意点 ②薬物相互作用に「a) CYP2C9を阻害する薬剤 本薬のCmaxとAUCが増加することがある。」を追加	8 9
「g) 降圧薬 (β 遮断薬、ACE 阻害薬)、利尿薬 (フロセミド、ヒドロクロチアジド等)、アスピリン 腎プロスタグランジン合成阻害作用により、これらの作用が減弱される可能性がある。」を「h) 降圧薬 (β 遮断薬、ACE阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤等) 腎プロスタグランジン合成阻害作用により、これらの作用が減弱される可能性がある。また腎機能を悪化させる可能性がある11) 。」に変更	10 11 12 13
「i) 利尿薬 (フロセミド、ヒドロクロチアジド等)、アスピリン 腎プロスタグランジン合成阻害作用により、これらの作用が減弱される可能性がある。」「j) シクロスポリン、カリウム保持性利尿剤、ドロスピレノン、エチニルエストラジオール高カリウム血症の副作用が相互に増強される可能性がある。」を追加	14 15 16
4) 注意点 (2) 禁忌 に「⑧直腸炎、直腸出血又は痔疾のある患者(坐剤のみ)」を追加、①～⑥、⑪、⑫の末尾に「(錠剤、徐放剤、坐剤)」を追加、⑦、⑨の末尾に「(錠剤、徐放剤、坐剤、テープ剤、軟膏・ローション)」を追加、⑩の末尾に「(錠剤、坐剤)」を追加	17 18 19
4) 注意点 (3) 副作用 ⑤その他 「中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)」を「中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)」に変更	20 21
4) 注意点 (3) 副作用 ⑥過量投与 「血液灌流には」を「血液灌流は、」に変更	22
4) 注意点 (4) 高齢者 「過度のあらわれる」を「過度にあらわれる」に変更	23
4) 注意点 (5) 妊婦、授乳婦 「婦人への投与は禁忌である。」を「女性への内服剤・坐剤投与は禁忌である。」に変更、「③非ステロイド性消炎鎮痛剤の外皮用剤を妊娠後期の女性に使用し、胎児動脈管収縮が起きたとの報告があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては外皮用剤であっても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使用すること。」を追加	24 25 26 27
ナロキソン塩酸塩	28
1) 薬理作用 (2) 薬効 ③その他の薬理作用 b)、c) 「嘔気・嘔吐」を「悪心・嘔吐」に変更	29
フェンタニルクエン酸塩	30
1) 薬理作用 (1) 作用機序「その他のモルヒネ様作用(嘔気、便秘、身体依存、迷走神経刺激効果、鎮静効果)ももたらす。ナロキソンによって拮抗される。」を「その他のモルヒネ様作用(嘔気、便秘、身体依存、迷走神経刺激効果、鎮静効果)ももたらすが、これらはモルヒネと比べてやや弱いとされる。」に変更	31 32 33
1) 薬理作用 (2) 薬効「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。」を「心筋抑制作用や血管拡張作用は少ない。このため血行動態が不安定な患者にも使用しやすい。」に変更	34 35
「フェンタニルの副作用を補うような作用を持った筋弛緩薬(例えばバンクロニウム)を使用するとよい。」を「状況に応じて筋弛緩薬(例えばロクロニウム)を使用するとよい。」に変更	36 37
1) 薬理作用 (3) 薬物動態「最大鎮痛効果を生じるまでの時間が短く、」を削除し、「少ない量で同じ鎮痛効果が得られる」を「少ない量(約1/10～20)で同じ鎮痛効果が得られる」に変更	38 39
2) 適応 フェンタニル貼付剤に関して	40
「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」を削除、「(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」を「(1)非オピオイド鎮痛薬及び弱オピオイド鎮痛薬で治療困難な下記における鎮痛に、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する①中等度から高度の疼痛を伴う各種がん②中等度から高度の慢性疼痛 2020 年 9 月現在、デュロテップ® MT パッチ、ワンデュロ® パッチ、フェントス®テープのみに適応がある。」に変更、「(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®MT パッチとワンデュロ® パッチのみに適応がある。」を「(2)中等度から高度の各種がん性疼痛でオピオイド鎮痛剤未使用であっても、経口オピオイド鎮痛剤に比べ貼付剤による治療が有益であると考えられる場合 2020 年 9 月現在、フェントス®テープ0.5mgのみに適応がある。」に変更	41 42 43 44 45 46 47
ブプレノルフィン塩酸塩	48
2) 適応「貼付剤は非がん性慢性疼痛の治療に用いられる。 μ 受容体の部分作動薬で呼吸抑制の天井効果があるが、臨床の使用量では鎮痛効果の天井効果はないとされる。腎機能障害患者にも健常者と同等量の投与が可能であり、他の強オピオイドより安全性が高い可能性がある。保険適応外であるが、がん性疼痛に対してはフェンタニル貼付剤と同等の有効性が報告されてい	49 50 51

る。神経障害性疼痛に対する有効性のエビデンスは乏しい。さらに米国などではオピオイド依存症の退薬症状の治療薬として	1
使用され、メキシカンと同等の有効性を示す弱～中等度のエビデンスがあると報告されている。本邦では対象疾患に限られてお	2
り注意が必要である。また貼付剤を処方する際には、あらかじめe-learningを受講する義務がある。」を追記	3
4) 注意点 (1) 禁忌 「⑥妊婦または妊娠している可能性のある婦人」を追記	4
4) 注意点 (2) 副作用 「⑦他剤との併用注意」を「(3) 併用注意」に変更	5
4) 注意点「(4) 妊産婦、授乳」 ①妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。分娩前の連用による出産	6
後新生児の退薬症候出現や、分娩時投与による新生児の呼吸抑制の可能性はある。②授乳中の婦人では、本剤が母乳中に移	7
行する可能性があるため、有益性を慎重に吟味して投与する。」を追記	8
フルルビプロフェンアキセチル	9
2) 適応 「(1)術後疼痛 (2)癌性疼痛」を「(1)術後、各種癌における鎮痛」に変更	10
ベチジン塩酸塩	11
3) 用法「(1) 内服 1回に 50 ～ 150mg (小児では 1 ～ 3mg/kgとし、成人量を超さない)とし、使用目的に応じて用	12
量を決める。また、必要に応じて 3 ～ 5 時間ごとに追加する。ただし、経口投与は効果が不正確である。」を削除	13
ベンタゾシン、ベンタゾシン塩酸塩	14
1) 薬理作用(2)薬効「心筋酸素消費量を増大させるため、心疾患患者に対しては注意を要する。また、 μ オピオイド作動薬の長	15
期使用患者に対しては、 μ オピオイド受容体拮抗作用により離脱症候や鎮痛効果低下を引き起こす可能性がある。」を追加	16
モルヒネ塩酸塩、モルヒネ塩酸塩水和物、モルヒネ硫酸塩水和物	17
2) 適応 「(2)痛以外の激しい疼痛における鎮痛」を「激しい疼痛における鎮痛・鎮静」に変更。	18
(3)に「モルヒネ塩酸塩水和物注射剤」を追記。	19
(4)に「徐放性剤、坐剤を除く」を追記。	20
3) 用法 (5) 脊髄くも膜下投与「追加投与や持続投与は通常行わない。」を「通常、手術麻酔では追加投与を行わない。が	21
ん疼痛管理では持続投与を行う。」に変更。	22
4) 注意点 (3) 副作用 ①呼吸抑制	23
「しかし、鎮痛作用も・・・再開するのがよい」を「しかし、過量投与では鎮痛作用も拮抗されて激しい痛みが再発してしま	24
うので、痛みの再発に注意しながら少量を繰り返し投与するのがよい」に変更。	25
4) 注意点 (3) 副作用⑥便秘「便秘の程度は投与量と相関し、耐性を生じないため、」を「便秘は耐性を生じないため、」に	26
変更。	27
「緩下剤を予防的に投与する。」を「末梢性オピオイド受容体拮抗薬であるナルデメジンで治療する。」に変更。	28
4) 注意点 (3) 副作用 ⑦嘔気・嘔吐 「嘔気・嘔吐」を「悪心・嘔吐」に変更。	29
レミフェンタニル塩酸塩	30
2) 適 応「全身麻酔の導入および維持における鎮痛」を「(1)成人：全身麻酔の導入および維持における鎮痛 (2)小児：全身	31
麻酔の維持における鎮痛(X 小児麻酔薬の「レミフェンタニル塩酸塩」の頁参照) (3)集中治療における人工呼吸中の鎮痛」	32
に変更	33
3) 用法「(1)単回静注」と「(2)持続静注」の順番を入れ替えた	34
3) 用法 (1) 単回静注 「単回静注は 0.5～ 1.0 μ g/kgを60 ～ 90 秒かけてゆっくり行う。」を「麻酔導入時、持続静注開始前	35
に単回静注する場合、1.0 μ g/kg を30～60 秒かけて行う。また、麻酔維持期において鎮痛効果が弱い場合、0.5～1.0 μ g/kg を	36
2～5 分間隔で単回静注することも可能である。」に変更	37
3) 用法 (2) 持続静注 「もし、気管挿管時に強い刺激が予測される場合には、1.0 μ g/kg/min で開始することもある。いず	38
れにおいても、」を追加	39
3) 用法「(3)集中治療における人工呼吸中の鎮痛通常、0.025 μ g/kg/min で持続静注開始し、5 分以上の間隔で最大 0.025 μ g	40
/kg/min ずつ加速又は減速させ、0.1 μ g/kg/min まで増量する。それ以上は、25 ～ 50 % の範囲で適宜増減し、投与量の上限	41
は 0.5 μ g/kg/min とする。」を追加	42
4) 注意点 (3) 副作用 「④嘔気・嘔吐」を削除	43
4) 注意点 (3) 副作用 「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%から22.6 ～ 25.6%とされている。薬物	44
治療としてはベチジン、デクスメタミジンが有効であり、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	45
ンが有効である」を「④シバリング 発生率は20～70%と報告されており、フェンタニルなど他のオピオイド鎮痛薬の使用後と	46
比較すると多い。レミフェンタニル使用後に発生するシバリングには、体温調節性と非体温調節性がある。前者の場合は加温と	47
非ステロイド性抗炎症薬投与、後者の場合はデクスメタミジンやクロニジンといった選択的 α 2 アドレナリン受容体アゴニス、	48
マグネシウム、ケタミン、ベチジン投与や作用時間の長いオピオイドへ移行するopioid transition が予防法として挙げられている。	49
また、opioid transitionは術後痛対策の点でも重要である。」に変更	50
4) 注意点 (3) 副作用 「⑤痛覚過敏 過剰な投与により生じる可能性が指摘されており、フェンタニルなど他のオピオイド使	51

用後と比較すると多い。予防法として、ケタミンやデクスメトミジンなどの薬剤投与が挙げられている。」を追加	1
「(5) 妊婦(Ⅸ 産科麻酔薬の「レミフェンタニル塩酸塩」の頁参照)」を追加	2
「(6) 小児(Ⅹ 小児麻酔薬の「レミフェンタニル塩酸塩」の頁参照)」を追加	3
改訂) Ⅲ 静脈関連薬：ドロペリドール	4
注意点 (1)基本的注意点「⑦高齢者の患者：錐体外路系症状などの副作用が発現しやすい。」を追加	5
プロポフォール	6
1) 薬理作用(2)薬効②呼吸器系「ラリンジアルマスクの挿入は」を「声門上器具の挿入は」に変更	7
3) 使用法「ディプリフューザー TCI 機能を搭載したシリンジポンプ(テルモ TE371)」を「ディプリフューザーTCI機能を搭載したシリンジポンプ(テルフュージョンTCIポンプTE371、テルフュージョンシリンジポンプSS型3 TCI、テルモ社)」に変更	9
改訂) Ⅳ 吸入麻酔薬：ヘリウム	10
1) 薬理作用 (2)薬効 「同じ希ガスのキセノンとは対照的に、ヘリウムに麻酔作用はない」を追加	11
1) 薬理作用 (3)薬物動態「かつ化学的に不活性であることから、生体に薬理学的な作用は持たず悪影響はほとんどない」を「かつ化学的に不活性であり、生体に薬理学的な作用はないと考えられてきたが、動物実験では神経保護効果や心保護効果が期待されている」に変更	14
亜酸化窒素	15
1) 薬理作用 (2)薬効 ⑤「術後の嘔気・嘔吐は投与時間に依存性であり、特に一時間未満の短期間投与では問題となることは少ない」を追加	17
一酸化窒素	18
「NO ガスは、平成 20 年 7 月に新薬として承認されたが、平成 20 年 10 月1日時点でいまだ販売されておらず、添付文書も部分的にしか公開されていない。そのため、発売時の添付文書の内容が本ガイドラインと異なる可能性がある」を「NO ガスは、2008年に「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善」として承認され、2015年「心臓手術の周術期における肺高血圧の改善」の効能効果が承認された」に変更	22
2) 適応 、3) 用法・容量、4) 用法・容量に関連する注意、5) 禁忌、6) 副作用、7) 妊婦、8) 授乳婦 記載内容変更	23
空気	24
1) 薬理作用 (1)作用機序 「無色、無臭の気体。融点-213.0℃、沸点-194.4℃」を(3)薬物動態に移動	25
2) 適応 「(4)画像診断時のコントラスト」を削除	26
3) 使用保 (8)「予備のボンベ 災害時等に備え、いずれの供給システムの場合も予備のボンベを常備することが必要である」を「災害対策 災害時等に備え、予備のボンベの常備、予備供給装置のバックアップ設備(人工空気製造システム)の検討が必要である」に変更	29
4) 注意点 「使用にあたっては、ガス名表示、塗色(高压ガス保安法により空気ボンベの塗色はねずみ色と定められている。容器の刻印、配管の色(JIS規格により空気配管は黄色と定められる)等により空気であることを確かめる」を追加	31
酸素	32
2) 適応「画像診断時のコントラスト」を削除	33
4) 注意点①「配管の色(JIS規格により空気配管は緑色と定められる)」を追加	34
二酸化炭素	35
1) 薬理作用 (3)薬物動態に「腹腔内に投与されたものが血管内に吸収されることなどがある」を追加	36
2) 適応「腹腔鏡下外科手術に必要な視野及び術野の確保」「ステントグラフトなどで造影剤が使えない場合の造影剤」「X線コンピュータ断層撮影に必要な腸管の拡張」を追加	38
「脳動静脈塞栓術」を削除	39
4) 注意点 (7) 貯蔵上の注意に「④容器置場の周囲 2m 以内には火気または引火性もしくは発火性の物は置かない。」を削除	40
改訂) Ⅴ 局所麻酔薬：メピバカイン塩酸塩	41
3) 使用法 (1) 成人「通常、成人に対して、本薬の単回基準最高用量は7mg/kg、もしくは1 回500mg (0.5%注：100mL、1 %注：50mL、2 %注：25mL) である。ただし、年齢、麻酔領域、部位、組織、症状、体質により 適宜増減する」を追記	43
リドカイン塩酸塩	44
3) 使用法「①通常、成人に対して1回0.5%液40mL、1%液20mL、2%液10mL (リドカイン 塩酸塩として200mg)を基準最高用量とする。」を追記	46
レボブピバカイン塩酸塩	47
3) 使用法「①通常、成人に対してレボブピバカイン塩酸塩として150mgを基準最高用量とする。」を追記	48
4) 注意点「(6) 子宮頸管傍ブロックへは使用しないこと。」を追記	49
「(7)血管収縮剤(アドレナリン)を添加しても、作用持続時間の延長は認められない」を追記	50
改訂) Ⅵ 筋弛緩薬・拮抗薬：ロクロニウム	51

3) 使用法 (1) 迅速導入に使用する筋弛緩薬としてのスキサメトニウムとロクロニウムに関するメタアナリシス8) によると、スキサメトニウムはロクロニウムと比較してより良い挿管状態を得られる。ロクロニウム1mg/kg静注は挿管状態が受容可能であり代替薬となりうるが、作用持続時間が著明に延長するためスガマデクスの準備が必要である。	1 2 3
4) 注意点(1)④スガマデクスの投与量が不十分であった場合、筋弛緩の再発（再クラレ化）を起こすリスクがあるため、使用にあたってはスガマデクス投与時の筋弛緩状態の深さと体重に応じた適正用量を投与する。	4 5
(2) 重症筋無力症、筋無力症候群の患者のうち、スガマデクスナトリウムに対して過敏症の既往歴のある患者〔筋弛緩回復剤であるスガマデクスナトリウムを使用できないため、筋弛緩作用が遷延しやすい。〕	6 7
(3)① ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー（気道内圧上昇、血圧低下、頻脈、全身発赤等）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し適切な処置を行う。	8 9
②遷延性呼吸抑制：遷延性呼吸抑制があらわれることがある。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。	10
③横紋筋融解症：類薬で筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及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。	11 12
④気管支けいれん：気管支けいれんを起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。	13 14
(7)①増強作用a) 吸入麻酔薬	15
スガマデクス	16
2) 薬効 train○of○four → train-of-four	17
4) 注意点 ⑥を追加	18
改訂) VII 輸液・電解質液：カリウム製剤	19
①前書き「同じ塩化カリウム製剤でも1mlが1mEqの製剤（KCL補正液：大塚、KCL注：テルモ）と2mEqの製剤（K.C.L.：丸石）がある1) g ため必ず確認してから使用する。」を追記	20 21
②適応「(1)体内のカリウム減少に由来する低カリウム血症利尿薬、副腎皮質ホルモン、強心配糖体、重症嘔吐、下痢、摂取不足など。」を追記	22 23
「(2)細胞内シフトに由来する低カリウム血症低クロール性アルカローシス。電解質補液の電解質補正。アルカローシス、低体温、インスリンの使用など。細胞内シフトに由来する低カリウム血症では、その原因の改善を考慮した後に投与する。」を追記	24 25
③使用法「(1)ボラス投与禁忌」を追記	26
「(2)40mEq/L（500mlの輸液に20mEq）以下に希釈して投与。」を追記	27
「(3)投与速度は20mEq/hrを超えない。」を追記	28
「(4)1日量100mEqを超えない。」を追記	29
④注意点(1)基本的注意点「⑧補充療法に反応しない低カリウム血症は、低マグネシウム血症が存在していることがあり、マグネシウムの補充も考慮する」を追記	30 31
(2)禁 忌「高カリウム血症、高度腎障害、副腎障害。」を追記	32
改訂) VIII循環作動薬：ニカルジピン塩酸塩	33
2) 適応「③添付文書上は妊婦または妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与となっているが、妊娠20週以降の妊婦および新生児への安全性が報告されている18,19)。静注薬は、経口薬による降圧が不良の場合または分娩時の緊急性高血圧に用いるが、その場合は児の状態に留意し、胎児心拍モニタリングを行いながら、降圧目標を160/110 mmHg未満とし、拡張期血圧が 90 mmHgを下回らないこととする」を追記。	34 35 36 37
4) 注意点 (1) 基本的注意点	38
「⑧遺伝性果糖不耐症の患者では、本剤の添加剤D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。」を追記	39 40
フェニレフリン	41
3) 使用法「低血圧時の昇圧 通常成人1回0.2mgを静注、0.1～0.5mgの範囲内で増減する。持続静注は10～20 μg/min で使用する。帝王切開時の予防的持続投与量は0.15～0.25 μg/kg/minが推奨されている。」を追記	42 43
4) 注意点 (1) 基本的注意点②臓器血流	44
「c)一方で、15 μg/minの持続静注では分離肺換気中の酸素化改善せず、低酸素性肺血管収縮に対しても臨床的に影響を及ぼさない。」を追記	45 46
2) 適応 (2) 肺血管収縮	47
「低酸素性肺血管収縮を増強し、成人呼吸促拍症候群の PaO2を改善することがある」を削除	48
デスラノシド	49
4) 注意点(1)基本的注意⑤慎重投与	50
「急性心筋梗塞、心室性期外収縮、心膜炎、肺性心、WPW 症候群、電解質異常（低カリウム血症、高カルシウム血症、低マ	51

グネシウム血症等）、腎疾患、血液透析、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症の患者には十分な注意を要する。」を追記	1
(3) 禁忌④ジスルフィラム	2
「シアナミドを投与中の患者 含有するエタノールとジスルフィラム・シアナミド-アルコール反応を起こし、顔面紅潮、血圧低下、胸部圧迫感、心悸亢進、呼吸困難、失神、頭痛、嘔気、嘔吐、眩暈、痙攣等があらわれることがある。」を追記	3
(4) 副作用①重大な副作用	4
「b)非閉塞性腸管虚血 激しい腹痛、血便等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。」を追記	5
4) 注意点 (2)副作用	6
「③ジスルフィラムは併用禁忌である 急性心筋梗塞、心室性期外収縮、心膜炎、肺性心、WPW 症候群、電解質異常（低カリウム血症、高カルシウム血症、低マグネシウム血症等）、腎疾患、血液透析、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症の患者には十分な注意を要する。」を削除	7
10	8
11	9
12	10
13	11
14	12
15	13
16	14
17	15
18	16
19	17
20	18
21	19
22	20
23	21
24	22
25	23
26	24
27	25
28	26
29	27
30	28
31	29
32	30
33	31
34	32
35	33
36	34
37	35
38	36
39	37
40	38
41	39
42	40
43	41
44	42
45	43
46	44
47	45
48	46
49	47
50	48
51	49