

麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第4版

X 小児麻酔薬

アセトアミノフェン(acetaminophen).....	414	フルルビプロフェンアキセチル(flurbiprofen axetil).....	458
アトロピン硫酸塩水和物(atropine sulfate hydrate).....	417	プロポフォール(propofol).....	460
オンダンセトロン(ondansetron)		ブロマゼパム(bromazepam).....	463
オンダンセトロン塩酸塩水和物 (ondansetron hydrochloride hydrate).....	420	ペンタゾシン(pentazocine)	
クロニジン塩酸塩(clonidine hydrochloride).....	422	ペンタゾシン塩酸塩(pentazocine hydrochloride).....	465
ケタミン塩酸塩(ketamine hydrochloride).....	425	ミダゾラム(midazolam).....	468
ジアゼパム(diazepam).....	429	モルヒネ塩酸塩水和物	
ジクロフェナクナトリウム(diclofenac sodium).....	432	モルヒネ硫酸塩水和物.....	472
セボフルラン(sevoflurane).....	436	リドカイン塩酸塩(lidocaine hydrochloride).....	476
デクスメトミジン塩酸塩 (dexmedetomidine hydrochloride).....	440	レボブピバカイン塩酸塩 (levobupivacaine hydrochloride).....	480
デスフルラン(desflurane).....	443	レミフェタニル塩酸塩(remifentanil hydrochloride).....	482
ドロペリドール(droperidol).....	446	ロキソプロフェンナトリウム水和物 (loxoprofen sodium hydrate).....	486
バルビツール酸(barbiturates)		ロクロニウム臭化物(rocuronium bromide).....	488
チオペンタールナトリウム(thiopental sodium)		ロピバカイン塩酸塩水和物 (ropivacaine hydrochloride hydrate).....	492
チアミールナトリウム(thiamylal sodium).....	449	亜酸化窒素.....	494
フェンタニルクエン酸塩(fentanyl citrate).....	452	抱水クロラル(chloral hydrate).....	498
ブピバカイン塩酸塩水和物 (bupivacaine hydrochloride hydrate).....	456		

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

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

●ジェネリック医薬品については各企業の添付文書を確認されたい

アセトアミノフェン acetaminophen

●[XI ペインの「アセトアミノフェン」の頁へ](#)

●[XI ペインの「トラマドール塩酸塩 / アセトアミノフェン合剤」の頁へ](#)

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

1) 薬理作用

(1) 作用機序^{1,2)}

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

(2) 薬効

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

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

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

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

(3) 薬物動態

①静注製剤の薬物動態は15分で投与終了直後の血中濃度が経口投与よりも高くなるが、30分以後は経口製剤と同様の推移を示す。

②吸収

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

③代謝

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

(4) 小児領域における薬物動態⁵⁾

①静注製剤の幼児および青年におけるAUCは成人と同様であるが、新生児および乳児では成人より大きい。1カ月以上2歳未満の乳児および28日までの新生児においては、用量をそれぞれ33%及び40%減量し、投与間隔を6時間以上空けることにより、2歳以上の小児と同様のAUCが得られる。

②吸収

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

③代謝

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

2) 適応

(1) 静注製剤の適応は経口製剤、坐剤が困難な場合における鎮痛・解熱

(2) 経口製剤および坐剤は小児領域における解熱・鎮痛

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

3) 用法

(1) 静注製剤は2歳未満で7.5mg/kg、2歳以上で15mg/kgを15分で静脈内投与する。投与間隔は4～6時間以上とし、1日総投与量はそれぞれ30mg/kg、60mg/kgを限度とする。

(2) 小児領域における解熱目的

経口では1回10～15mg/kgを4～6時間ごと、1日の最大投与量を60mg/kgとする。

(3) 小児領域における鎮痛目的

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

(4) 小児領域における経腸投与

初期投与量を50mg/kgとし、30mg/kgを6時間ごとに投与する必要がある⁵⁾。満期産児では15mg/kgを初回投与量とし、6時間ごとに10mg/kgの投与が推奨されている⁸⁾。

①1～7歳の鼠径ヘルニア、陰嚢水腫などの日帰り手術時に経腸投与され、術後回復室で鎮痛目的に投与されるモルヒネを50%の患児が必要としなくなる経腸投与量は35mg/kgであり⁷⁾、経腸初回投与量として40mg/kg²⁾～60mg/kg⁹⁾が推奨されている。

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

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①アセトアミノフェンは新生児、低出生体重児でも比較的安全に使用することができるが、大量投与の場合チトクロームP450がN-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンを生成し、大量のN-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンがグルタチオンと結合するため、グルタチオンが枯渇する。すると肝細胞と共有結合的に結合し、肝障害や肝細胞死をきたす。そのためアセトアミノフェンの上限投与量は1回投与量150mg/kgを超えないこと、とされている¹⁰⁾。しかし低栄養、繰り返す下痢嘔吐により経口摂取ができない患児や肝臓で代謝される薬物が併用されている場合には、1日量として75mg/kg/dayを上限とすることが安全とされている¹¹⁾。ただし若年者の方が肝障害は少ないようである。

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

(2) 禁忌

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

(3) 副作用

過量投与時には肝障害、腎障害。

5) 参考文献

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

in reported cases. Am J Ther 2014;21:174-183

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

アトロピン硫酸塩水和物 atropine sulfate hydrate

(別名:硫酸アトロピン)

●Ⅷ 循環作動薬の「アトロピン硫酸塩水和物」の頁へ

1) 薬理作用^{1,2)}

(1) 作用機序

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

(2) 薬効

①心臓に対する作用

洞結節や房室結節での迷走神経抑制作用は房室伝導を加速し、心拍数の増加をもたらす。相対的少量投与の場合には末梢の弱いムスカリン作用により心拍数の一過性減少(通常、延髄迷走神経核の興奮に起因する徐脈)を示すことがある³⁾。

②消化器系に対する作用

消化管の緊張と運動を抑制し、消化液の分泌を抑制する。胃液分泌量は減少するが、胃酸度はあまり変化しない。唾液、胆汁分泌、腸液の分泌はほとんど影響を受けない。

③泌尿器、子宮に対する作用

膀胱の収縮を抑制するが、膀胱括約筋の収縮は増強されるため排尿困難を起こすことがある。子宮における副交感神経支配は弱く、抗コリン作用薬はほとんど作用しない。

④呼吸器に対する作用

気道の分泌物抑制と気管支拡張を起こす。吸入麻酔時の気管の分泌抑制の目的で使用される。

⑤外分泌腺に対する作用

唾液、気管支粘膜、胃液、腭液、涙液、汗腺等の分泌を抑制する。

⑥眼に対する作用

瞳孔括約筋弛緩による散瞳、毛様筋弛緩による遠視性調節麻痺が発現する。

⑦中枢神経系に対する作用

脳内にはムスカリン受容体が存在し、アトロピン少量では血液脳関門を通過せず、ほとんど中枢作用はあらわれない。緩やかな迷走神経興奮があり、呼吸が刺激され、有機リン製剤中毒による中枢性呼吸抑制を阻止する。高用量(5～10mg)のアトロピンでは精神運動性興奮があらわれ、せん妄状態となり、さらに多量の中毒量となると中枢抑制に転じ、昏睡、麻痺、呼吸不全により死に至ることがある。高齢者では小児に比べて中毒になりやすい。

(3) 薬物動態

①吸収

アトロピンは経口投与で胃腸管(おもに小腸上部)からよく血中に吸収される。筋注、皮下注、また気管内投与(吸入)でも速やかに血中に移行する。

②分布

a) 血漿蛋白結合率

約50%

b) 血液脳関門

通過し、中枢症状を示しうる。

c) 血液胎盤関門

通過し、胎児へ移行しうる。

d) 乳汁への移行

移行しうる。

③代謝・排泄

肝臓で代謝され、投与後4時間以内に投与量の約50%が、24時間以内に約80～90%が尿中に排泄される。呼吸中には排泄されず、糞中への排泄は0.5%以下である。

④臨床効果⁴⁾

a) 作用発現

静注45～60秒、気管内注入10～20秒、筋注5～40分、経口30分～2時間、吸入3～5分

b) 最大効果

静注2分、吸入1～2時間	1
c) 作用時間	2
迷走神経遮断1～2時間、唾液分泌抑制4時間	3
	4
2) 適応	5
(1) 迷走神経性徐脈および迷走神経性房室伝導障害、その他の徐脈および房室伝導障害	6
(2) 麻酔前投薬：迷走神経遮断作用、分泌抑制作用	7
(3) 脱分極性筋弛緩薬の拮抗：抗コリンエステラーゼ薬のムスカリン作用の拮抗	8
注射薬のみ	9
(4) 有機リン系殺虫剤・副交感神経興奮剤の中毒	10
	11
3) 用法 ⁵⁾	12
(1) 徐脈	13
①0.02mg/kgを静注あるいは骨髄内投与する(単回最大投与量：小児で0.5mg、思春期で1mg)。1回追加投与してもよい(最大投与量：小児で1mg、思春期で2mg)。奇異性徐脈の原因となる最小投与量の0.1mgはエビデンスがない ⁶⁾ 。	14
②気管内投与	16
0.043～0.05mgを気管内投与する ^{6,7)} 。	17
(2) 中毒・薬物過量(有機リン、カルバメートなど)	18
①12歳以下	19
最初に0.02～0.05mg/kgを静注あるいは骨髄内投与、その後ムスカリン作用が消失するまで20～30分ごとに繰り返し投与する。	20
②12歳以上	21
最初に0.05mg/kgを静注あるいは骨髄内投与。その後ムスカリン作用が消失するまで20～30分ごとに1～2mgを繰り返す。	22
(3) 気管挿管の前投薬	23
0.01～0.02mg/kgを静注(最大投与量1mg)あるいは0.02mg/kgを筋注する。	24
	25
4) 注意点	26
(1) 基本的注意点	27
①次の患者には慎重に投与する。	28
a) 前立腺肥大のある患者	29
排尿困難を悪化させることがある。	30
b) 鬱血性心不全のある患者	31
心拍数増加により、心臓に過負荷をかけ症状を悪化させることがある。	32
c) 重篤な心疾患のある患者	33
心筋梗塞に併発する徐脈や房室伝導障害には、過度の迷走神経遮断効果として心室頻脈・細動を起こすことがある。	34
d) 潰瘍性大腸炎の患者	35
中毒性巨大結腸があらわれることがある。	36
e) 甲状腺機能亢進症の患者	37
頻脈、体温上昇等の交感神経興奮様症状が増強することがある。	38
f) 高温環境にある患者	39
発汗抑制が起こり、体温調節が困難になることがある。	40
③次の薬物との併用に注意する。	41
a) 抗コリン作用を有する薬物(三環系抗鬱薬、フェノチアジン系薬物、イソニアジド、抗ヒスタミン薬など)	42
抗コリン作用を相加的に増強する。	43
b) MAO阻害薬	44
抗コリン作用を増強させる。	45
c) ジギタリス製剤	46
ジギタリス製剤の血中濃度を上昇させる。	47
d) プラリドキシムヨウ化メチル(PAM)	48
プラリドキシムヨウ化メチルの局所血管収縮作用が、アトロピンの組織移行を遅らせる。	49
(2) 禁忌	50
①緑内障の患者	51

通常量のアトロピン投与では眼への影響は少ない。抗コリン作用により房水通路が狭くなり、眼圧が上昇し、閉塞隅角緑内障を悪化させる可能性があるが ⁸⁾ 、開放隅角緑内障ではアトロピンを使用しても問題ないとされている。	1
②前立腺肥大による排尿障害のある患者	2
抗コリン作用による膀胱平滑筋の弛緩、膀胱括約筋の緊張により、排尿困難を悪化させることがある。	3
③麻痺性イレウスの患者	4
抗コリン作用により消化管運動が抑制され、症状を悪化させることがある。	5
④本薬に対し過敏症の既往歴のある患者	6
(3) 副作用	7
①重大な副作用としてショックやアナフィラキシー様症状があらわれることがある。十分な観察を行い、頻脈、全身潮紅、発汗、顔面浮腫等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。	8
②アトロピン中毒	9
過量投与で頻脈、心悸亢進、口渇、散瞳、近接視困難、嚥下困難、頭痛、熱感、排尿障害、腸蠕動の減弱、不安、興奮、せん妄等を起こすことがある。必要ならば気道確保、呼吸管理を行う。興奮症状が強ければ、ベンゾジアゼピン系薬物などで鎮静を図る。重度な抗コリン症状には、コリンエステラーゼ阻害薬(ネオスチグミン等)で拮抗する。	10
③その他の副作用	11
投与を中止するなど適切な処置を行う。	12
a) 眼症状	13
散瞳、視調節障害、緑内障	14
b) 消化器	15
口渇、嘔気・嘔吐、嚥下障害、便秘等	16
c) 泌尿器	17
排尿障害	18
d) 精神神経系	19
頭痛、頭重感、記憶障害等	20
e) 呼吸・循環器	21
心悸亢進、呼吸障害等	22
f) 過敏症	23
発疹等	24
g) その他	25
顔面潮紅、うつ熱、体温上昇等	26
5) 参考文献	27
1) Heller J, Taylor P : Muscarine receptor agonists and antagonists. In Brunton L, Lazo J, Parker K (eds). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed, New York, McGraw-Hill Companies, 2006, pp 155-173	28
2) Moss J, Glick D : Autonomic system. In Miller RD (ed). Miller's Anesthesia 6th ed, New York, Elsevier Inc, 2005, pp 564-565	29
3) Dauchot P, Gravenstein JS : Effects of atropine on the electrocardiogram in different age groups. Clin Pharmacol Ther 1971 ; 12 : 274-280	30
4) 津崎晃一 : 硫酸アトロピン. 落合亮一 監訳. 麻酔薬ハンドブック, 医学書院, 東京, 1996	31
5) American Heart Association : PALS プロバイダーマニュアル AHA ガイドライン 2015 準拠日本語版. シナジー, 東京, 2018, pp 254-258	32
6) L Eisa, Y Passi, J Lerman, et al.: Do small doses of atropine (<0.1 mg) cause bradycardia in young children?. Arch Dis Child. 2015 ; 100:684-688	33
7) Howard RF, Bringham RM : Endotracheal compared with intravenous administration of atropine. Arch Dis Child ; 1990 ; 65 : 449-450	34
8) Lee PL, Chung YT, Lee BY, et al : The optimal dose of atropine via the endotracheal route. Ma Zui Xue Za Zhi 1989 ; 27 : 35-38	35
9) Mendak JS, Mineva P, Wilson TW, et al : Angle closure glaucoma complicating systemic atropine use in the cardiac catheterization laboratory. Cath Cardiovasc Diagn 1996 ; 39 : 262	36
	37
	38
	39
	40
	41
	42
	43
	44
	45
	46
	47
	48
	49
	50
	51

オンダンセトロン ondansetron**オンダンセトロン塩酸塩水和物** ondansetron hydrochloride hydrate

(別名:塩酸オンダンセトロン)

1) 薬理作用

(1) 作用機序

オンダンセトロンを始めとするセロトニン受容体拮抗薬は、回腸の求心性迷走神経末端および最後野のchemoreceptor trigger zoneにおけるセロトニン5-HT₃受容体を選択的に遮断し、また、小腸粘膜に存在する腸クロム親和性細胞からのセロトニン遊離を抑制することで制吐作用をもたらす¹⁾。抗悪性腫瘍薬投与に伴う嘔気・嘔吐では、これらが腸クロム親和性細胞からのセロトニン遊離を促し、迷走神経求心路末端の5-HT₃受容体を刺激することによって生じるため、セロトニン受容体拮抗薬が有効に作用する。一方、投与24時間以降に生じる遅発性嘔吐では、種々の炎症物質や細胞崩壊産物などが複合的に関与するため、セロトニン受容体拮抗薬に加えてステロイド併用などが必要とされる²⁾。また、術後嘔気・嘔吐(PONV)に対しては、従来から抗コリン薬や抗ヒスタミン薬、メトクロプラミド、ブチロフェノン、ステロイドが用いられてきたが、セロトニン受容体拮抗薬の有用性が高いことから、その発症機序に5-HT₃受容体が重要な役割を果たすと考えられている³⁾。

(2) 薬効

①制吐作用

オンダンセトロン前処置後のフェレットに対するシスプラチンおよびシクロフォスファミド投与では、誘発される嘔吐を有意に抑制する(嘔吐回数の減少および嘔吐発現時間の延長)。

②セロトニン受容体拮抗作用

a) 迷走神経の脱分極に対する作用

in vitroにおいて、5-HT₃受容体を介する迷走神経の脱分極を強力かつ競合的に抑制する。

b) Bezold-Jarisch反射に対する作用

麻酔ラットでは、5-HT₃受容体を介する反射性徐脈を用量依存的に抑制する。

c) セロトニン受容体への親和性

ラット最後野および迷走神経ホモジネートにおいて5-HT₃受容体に高い親和性を示す。

③その他の受容体サブタイプに対する作用

セロトニン受容体拮抗薬は、一般に、5-HT₃受容体以外の受容体サブタイプに対してほとんど作用を示さないが、オンダンセトロンとトロピセトロンは5-HT₄受容体にも弱い親和性を示す⁴⁾。

(3) 薬物動態

①経口投与後の最高血中濃度は2.0～2.4時間で得られ、排泄半減期は3.7～4.8時間である(静注時：5.1時間)。

②主に肝チトクロームP450(CYP3A4など)で代謝され、投与後24時間までの未変化体、水酸化体、水酸化体のグルクロン酸抱合体および硫酸抱合体の尿中排泄率は、経口投与時39%、静注時40%である。

③血漿蛋白結合率は約88%(in vitro)である。

2) 適応

(1) 抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(嘔気・嘔吐)

(2) 術後嘔気・嘔吐(PONV)

①セロトニン受容体拮抗薬は、一般に、上記(1)以外の使用は認められていないが、放射線照射後の嘔気・嘔吐やPONVに有効であることが多く報告されている⁵⁾。

②PONVの危険因子には、患者因子(女性に多い)や手術手技(婦人科手術、腹腔鏡下胆嚢摘出術、中耳手術、斜視手術、扁桃腺摘出術などに多い)、麻酔法(吸入麻酔に多い)などが挙げられ、これらリスクの高い手術を対象とした各種制吐薬の比較試験では、セロトニン受容体拮抗薬の有用性が示されている^{6,7)}。

3) 用法

(1) 通常、成人には1回4mg、1日1回経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。効果不十分な場合には、同量の注射液を投与する。

(2) 注射液(2mg/mL)

通常、成人には1回4mg、1日1回緩徐に静注する。また、小児には、1回2.5mg/m²、1日1回緩徐に静注する。年齢、症状により適宜増減する。効果不十分な場合には、同量を追加投与する。

(3) PONV

予防的投与と発症後の治療を目的とした投与法が用いられる。

4) 注意点	1
(1) 基本的注意点	2
①強い嘔気・嘔吐が生じる抗悪性腫瘍薬(シスプラチン等)投与の場合に限り使用する。	3
②消化管運動の低下することがあるため、消化管通過障害の症状のある患者では、投与後観察を十分に行う。	4
③慎重投与	5
a) 薬物過敏症の既往	6
b) 重篤な肝障害	7
主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇することがある。	8
(2) 禁忌	9
過敏症の既往歴	10
(3) 副作用	11
重大な副作用には、ショックやアナフィラキシー様症状、癲癇様発作がある(いずれも頻度不明)。その他、頻度の多いもの(1%以上)には発熱や頭痛・頭重感、肝逸脱酵素(AST、ALT、LDH、 γ -GTP)上昇、総ビリルビン値の上昇、発熱がある。また、頻度の少ないもの(1%未満)には、発疹や震え感、眠気、下痢、便秘、動悸、血管痛、全身倦怠感、発汗などがあり、眼球回転発作やジストニー反応等の錐体外路様症状の報告例がある ⁹⁾ 。	12
32mgの単回投与にてQTc延長の報告がある。また小児の過量投与にてセロトニン症候群を認めたとの報告ある。	13
32mgの単回投与にてQTc延長の報告がある。また小児の過量投与にてセロトニン症候群を認めたとの報告ある。	14
32mgの単回投与にてQTc延長の報告がある。また小児の過量投与にてセロトニン症候群を認めたとの報告ある。	15
(4) 高齢者	16
血漿クリアランスの減少および半減期の延長が認められているが、安全性や有効性については65歳以下の患者と差がないことから、高齢者における用法・用量調節は必要ないとの報告がある ¹⁰⁾ 。	17
(5) 妊婦・授乳婦	18
①妊婦また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(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない)。	19
②乳汁分泌性が示されているため、授乳を避ける。	20
(6) 相互作用	21
①CYP3A4の誘導作用を示す薬物(フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシンなど)では、クリアランスの増大により作用が減弱する可能性がある。	22
②トラマドールの鎮痛作用を減弱させるとの報告がある。	23
③セロトニン作用薬との併用にて、セロトニン作用増強し、セロトニン症候群(不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、発汗、頻脈、振戦、ミオクロヌス等)があらわれる恐れがある。	24
④アボモルヒネとの併用にて、副作用(血圧低下、失神、徐脈、けいれん発作)増強する恐れがある。	25
5) 参考文献	26
1) Gyermek L : 5-HT(3) receptors: pharmacologic and therapeutic aspects. J Clin Pharmacol 1995 ; 35 : 845-855	27
2) Andrews PLR : The mechanism of emesis induced by anti-cancer therapies. In: Andrews PLR, Sanger GJ, ed. Emesis in anticancer therapy. Mechanisms and treatment. London: Chapman and Hall, 1993, pp111-161	28
3) Loewen PS, Marra CA, Zed PJ : 5-HT3 receptor antagonists vs traditional agents for the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. Can J Anaesth 2000 ; 47 : 1008-1018	29
4) Gregory RE, Ettinger DS : 5-HT3 receptor antagonists for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. A comparison of their pharmacology and clinical efficacy. Drugs 1998 ; 55 : 173-189	30
5) Spitzer TR, Friedman CJ, Bushnell W, et al : Double-blind, randomized, parallel-group study on the efficacy and safety of oral granisetron and oral ondansetron in the prophylaxis of nausea and vomiting in patients receiving hyperfractionated total body irradiation. Bone Marrow Transplant 2000 ; 26 : 203-210	31
6) Tramer MR, Reynolds JM, Moore RA, et al : Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting. A quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. Anesthesiology 1997 ; 87 : 1277-1289	32
7) Gan TJ, Meyer TA, Apfel CC, et al : Society for Ambulatory Anesthesia guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg 2007 ; 105 : 1615-1628	33
8) Watcha MF, Bras BJ, Cieslak GD, et al : The dose-response relationship of ondansetron in preventing postoperative emesis in pediatric patients undergoing ambulatory surgery. Anesthesiology 1995 ; 82 : 47-52	34
9) Stonell C : An extrapyramidal reaction to ondansetron. Br J Anaesth 1998 ; 81 : 658	35
10) Roila F, Del Favero A : Ondansetron clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 1995 ; 29 : 95-109	36

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

●XI ペインの「クロニジン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序¹⁾

α_2 受容体作動薬として、鎮静や抗不安、催眠、鎮痛、交感神経抑制などの各作用を示す。 α 受容体は α_1 および α_2 のサブタイプに分類され、クロニジンは後者に対する選択性が高い($\alpha_1 : \alpha_2 = 1 : 220$)。ヒトにおける α_2 受容体のサブタイプとして、 α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} が知られ、前者は末梢組織、後二者は脳や脊髄にそれぞれ多く分布する。末梢血管におけるシナプス後の α_2 受容体は血管収縮をもたらすが、シナプス前の受容体はノルエピネフリンの放出を抑制することで血管収縮を緩和させる。 α_2 受容体における総合的な作用は、中枢神経系における交感神経抑制や鎮静、抗侵害受容作用による修飾を受ける。

(2) 薬効

α_{2A} 受容体刺激は、循環系に対する降圧作用などの他に、鎮静、抗不安、抗痙攣作用などの中枢神経作用を示す。中枢神経系の興奮を抑制することから、オピオイド離脱や注意欠陥多動性障害、トゥレット症候群におけるチック、外傷後ストレス障害、麻酔覚醒時の不穏などに用いられる。体温中枢に作用し、麻酔覚醒後のシバリングを抑制する。また、脊髄後角の α_2 受容体刺激は鎮痛効果をもたらす。

(3) 薬物動態

①脂溶性に富み、成人における分布容量は2.9L/kgである。

②経口投与後速やかに吸収され、60～90分で最高血中濃度に到達する。半減期は12～16時間である。

③生体内利用率は75～95%、タンパク結合率は20～40%である。

④肝で不活化され、この代謝産物は40～60%が未変化体として尿中に排泄される。

⑤小児における半減期は8～12時間、新生児では44～72時間である。半減期は腎機能に依存する為、腎機能の未熟な新生児、乳児では作用時間が延長し、クリアランスは低下する(経口投与の場合のクリアランス：新生児0.16L/kg/hr、乳児～4歳以下0.3L/kg/hr)が、5歳以上の小児では0.26L/kg/hrと成人に近い薬物動態を示す¹²⁾。

⑥透析では除去されない(0～5%)。

2) 適応²⁾

国内では、経口製剤(75 μ g、150 μ g)のみが入手可能であり、適応は各種高血圧(本態性高血圧、腎性高血圧)に限られるが、アンジオテンシン受容体拮抗薬やカルシウム拮抗薬などに治療抵抗性を示す場合に初めて考慮される³⁾。なお、麻酔領域におけるクロニジンのさまざまな有用性がメタアナリシスとして報告されている⁴⁾。

(1) 降圧作用

高血圧に対し、脳幹の血管運動中枢における α_2 受容体に選択的に作用し、交感神経緊張を低下させることで、末梢血管拡張による血圧低下を生じる。この中枢作用は、圧受容体の感度を増大させる結果、迷走神経の緊張亢進が認められるが、心収縮力などには影響しない。また、腎血管抵抗の低下による利尿傾向や血漿カテコールアミンおよびレニン活性の低下を伴う。

(2) 麻酔前投薬⁵⁾

麻酔前投薬として用いられる場合がある。利点には、呼吸抑制の少なさや唾液分泌低下、吸入麻酔薬のMAC減少、覚醒時におけるせん妄抑制、シバリング抑制、鎮痛増強作用、交感神経系の緊張緩和による循環動態安定などが挙げられる。また、区域麻酔と併用する場合、術後悪心・嘔吐を低下させ、オピオイドに伴う尿閉にも有利とされる。

(3) 鎮痛⁶⁾

区域麻酔において硬膜外麻酔や仙骨麻酔に併用する場合、鎮痛時間の延長やレスキュー必要量の減少、副作用の軽減、術後悪心・嘔吐の減少、オピオイドに伴う尿閉にも有利とされる。一方、神経障害性疼痛や癌性痛などにも用いられる場合がある。

(4) 鎮静

人工呼吸管理の鎮静に使用される。一般には、モルヒネやミダゾラムなど他の薬物に耐性が生じ、投与量を増やしても鎮静が不十分な場合や、これら鎮静薬の使用量を減少させる目的で使用される。しかし、一般には α_2 選択性の高い注射薬であるデクスメデトミジン($\alpha_1 : \alpha_2 = 1 : 1,600$)が用いられる。新生児からの報告があるが、乳児以下では徐脈、低血圧などの血行動態への影響が現れやすいという報告もあり、慎重投与が必要である¹³⁾。

(5) 離脱症候群⁷⁾

オピオイドやベンゾジアゼピン、ニコチン、アルコールなどの離脱症状、あるいは閉経に伴う血管運動症状を緩和する目的で使用される場合がある。

小児では新生児薬物離脱症候群(Neonatal abstinence syndrome)におけるオピオイド離脱症状の予防・治療に対して、注意欠陥多動性障害(Attention-deficit/hyperactivity disorder: ADHD)やトゥレット症候群におけるチックへの補助療法として用いられる場合がある¹⁴⁾。

3) 使用法

(1) 降圧作用

高血圧症に対し、クロニジン塩酸塩として1回0.075～0.15mgを1日3回経口投与する。症状により適宜増減するが、重症の高血圧症には0.3mgを1日3回投与する。

(2) 麻酔前投薬

①経口投与または経鼻投与では2～5μg/kgにより60～90分で最大鎮静効果が得られる。投与量は幼児以上の腎機能が正常な年齢の場合、対処が必要となる副作用は通常ないとされている。

②直腸投与では30分で最高血中濃度に達し、経口投与よりやや効果発現が早い。

③麻酔前や麻酔中に2～4μg/kgのクロニジンを投与する場合、セボフルラン麻酔後におけるせん妄の発生率(33～60%)を減少させる。

(3) 鎮痛

①単独でも鎮痛作用を示すが、他の薬物との併用が主であり、鎮痛補助薬として用いられることが多い。

②脊髄後根に対する作用から硬膜外投与や脊髄くも膜下投与(神経障害性疼痛、癌性疼痛)が行われ、例えば、小児の仙骨麻酔では、ブピバカインやロピバカインに加えてクロニジン1～2μg/kgが用いられる。年長児にはクロニジンの持続硬膜外投与も行われ、局所麻酔薬に加えて0.12～0.3μg/kg/hrが投与される⁹⁾。硬膜外投与や脊髄くも膜下投与では、運動神経ブロックの延長や鎮静、血圧低下などの副作用を伴う場合がある。

③末梢神経ブロックにおいて、局所麻酔薬に1～2μg/kgのクロニジンを併用する場合、鎮痛持続時間の延長が認められる⁹⁾。

④小手術では、麻酔前または麻酔中に全身投与した2～4μg/kgのクロニジンが術後の鎮痛薬必要量を減少させる。

(4) 鎮静

人工呼吸管理の鎮静に単独、またはベンゾジアゼピンやオピオイドと併用して使用される。

①経口投与が可能な場合、3～5μg/kgを8時間ごとに投与し、深鎮静が必要な場合には他の短時間作用性薬物を追加する¹⁰⁾。

②静注では、例えばミダゾラムと併用して0.6～0.8μg/kg/hrから開始し、必要に応じて2μg/kg/hrまで増加させる¹¹⁾。

③乳児、小児に対する鎮静には経口投与が可能な場合、1～5μg/kgを6～8時間ごとに投与(最大投与量は200μg)し、離脱症状や反跳高血圧を防ぐために急な投薬中止は避ける。

(5) 離脱症候群

小児ではICUでベンゾジアゼピン、オピオイド、やデクスメタミジンなどで長期鎮静を受けた後、中枢神経系の過興奮により鎮静中止後に不穏、新鮮、幻覚などが見られることがあり、この治療に使用される¹³⁾¹⁵⁾。

①ベンゾジアゼピン、オピオイドによる長期鎮静の場合、鎮静中止後7～10日かけてクロニジンを漸減する。デクスメタミジンによる長期鎮静の場合はクロニジン開始後にデクスメタミジンを漸減する。

②経口投与で2～4μg/kgを4～6時間毎より投与開始し、離脱症状が見られなければ24時間毎に投与量を1μg/kg漸減する。

③1μg/kg、4～6時間毎まで漸減したのちは投与間隔を24時間おきに8、12、24時間毎に抜けて漸減中止する。

④新生児禁断症候群(Neonatal abstinence syndrome)におけるオピオイド離脱症状には 経口投与で0.5～1μg/kgを4～6時間毎に投与する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①徐脈や低血圧(起立性低血圧)が比較的高頻度に認められる。

②急激な投与中止により、血圧上昇や神経過敏、頻脈、不安感、頭痛などのリバウンド現象が認められる場合がある。従って、投与中止には、漸減を必要とする。なお、β遮断薬との併用時、両者の休薬が必要な場合には、リバウンド現象を避ける目的でβ遮断薬を先に中止する。

③鎮静作用のため、高所作業や自動車の運転などの危険を伴う作業を避けるべきである。

④麻酔前投薬に用いる場合、静脈麻酔薬や吸入麻酔薬の投与量に注意するとともに、徐脈予防にアトロピンの前処置を考慮する。徐脈に対するアトロピンの効果はクロニジン投与により減弱し、昇圧薬に対する効果は亢進する可能性がある。

(2) 禁忌

過敏症の既往を有する場合。

(3) 慎重投与

腎障害や虚血性心疾患または高血圧以外の原因による心不全、脳梗塞または脳血管障害、高度徐脈、発熱、高齢者などでは慎重投与が必要である。

(4) 副作用

重大な副作用として、幻覚や錯乱が生じる場合がある。他の精神神経系副作用には、眠気や鎮静、疲労感、不安、眩暈、倦怠感、見当識障害がある。その他の主な副作用には、循環器系(徐脈、起立性低血圧)、消化器系(口渇、嘔気・嘔吐、食欲不振、下痢、便秘、心窩部膨満感、胸やけ、腹痛)がある。なお、副作用は投与例の約1/3に認められ、多いものとしては、口渇(19.04%)、眠気・鎮静(6.09%)、めまい(3.96%)、倦怠・脱力感(1.00%)などである。

(5) 高齢者

過度の降圧を避けるため、低用量から開始すべきである。

(6) 幼児以降に投与した場合には安全性が報告されているが、新生児、乳児では腎機能、代謝機能が発達していないため血中濃度が高くなり、持続時間の延長、徐脈、低血圧が生じることが報告されている。特に持続投与では持続投与量の調整を慎重にする必要がある^{12,13,15}。

(7) ECMO管理中の小児では分布容量が55%増加し、クリアランスは生後8日で成人の50%、生後10日で成人の70%まで増加するという報告があり、投与量の調整が考慮される¹⁶。

5) 参考文献

- 1) Nguyen V, Tieman D, Park E, et al: Alpha-2 agonists. *Anesthesiol Clin* 2017; 35: 233-245
- 2) Giovannitti JA, Thoms SM, Crawford JJ: Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. *Anesth Prog* 2015; 62: 31-39
- 3) Unger T, Borghi C, Charchar F, et al: 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension* 2020; 75: 1334-1357
- 4) Sanchez Munoz MC, De Kock M, Forget P: What is the place of clonidine in anesthesia? Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *J Clin Anesth* 2017; 38: 140-153
- 5) Dahmani S, Brasher C, Stany I, et al: Premedication with clonidine is superior to benzodiazepines. A meta analysis of published studies. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 397-402
- 6) Schnabel A, Poepping DM, Pogatzki-Zahn EM, et al: Efficacy and safety of clonidine as additive for caudal regional anesthesia: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Paediatr Anaesth* 2011; 21: 1219-1230
- 7) Gowing L, Farrell M, Ali R, et al: Alpha2-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 15: CD002024
- 8) Cucchiari G, Adzick SN, Rose JB, et al: A comparison of epidural bupivacaine-fentanyl and bupivacaine-clonidine in children undergoing the nuss procedure. *Anesth Analg* 2006; 103: 322-327
- 9) McCartney CJ, Duggan E, Apatu E: Should we add clonidine to local anesthetic for peripheral nerve blockade? A qualitative systematic review of the literature. *Reg Anesth Pain Med* 2007; 32: 330-338
- 10) Arenas-Lopez S, Riphagen S, Tibby SM, et al: Use of oral clonidine for sedation in ventilated paediatric intensive care patients. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1625-1629
- 11) Ambrose C, Sale S, Howells R, et al: Intravenous clonidine infusion in critically ill children: dose-dependent sedative effects and cardiovascular stability. *Br J Anaesth* 2000; 84: 794-796
- 12) Sanchez Munoz MC, De Kock M, Forget P. What is the place of clonidine in anesthesia? Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *J Clin Anesth*. 2017 May;38:140-153. doi: 10.1016/j.jclinane.2017.02.003. Epub 2017 Feb 17. PMID: 28372656.
- 13) Capino AC, Miller JL, Johnson PN. Clonidine for Sedation and Analgesia and Withdrawal in Critically Ill Infants and Children. *Pharmacotherapy*. 2016 Dec;36(12):1290-1299. doi: 10.1002/phar.1850. Epub 2016 Nov 25. PMID: 27779775.
- 14) Streetz VN, Gildon BL, Thompson DF. Role of Clonidine in Neonatal Abstinence Syndrome: A Systematic Review. *Ann Pharmacother*. 2016 Apr;50(4):301-10. doi: 10.1177/1060028015626438. Epub 2016 Jan 18. PMID: 26783353
- 15) Tobias, Joseph D. MD Tolerance, withdrawal, and physical dependency after long-term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit, *Critical Care Medicine*: June 2000 - Volume 28 - Issue 6 - p 2122-2132
- 16) Kleiber N, Mathôt RAA, Ahsman MJ, Wildschut ED, Tibboel D, de Wildt SN. Population pharmacokinetics of intravenous clonidine for sedation during paediatric extracorporeal membrane oxygenation and continuous venovenous hemofiltration. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Jun;83(6):1227-1239. doi: 10.1111/bcp.13235. Epub 2017 Feb 27. PMID: 28078682; PMCID: PMC5427246

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

●Ⅲ 静脈関連薬の「ケタミン塩酸塩」の頁へ

●Ⅸ 産科麻酔薬の「ケタミン塩酸塩」の頁へ ●Ⅺ ペインの「ケタミン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序

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

(2) 薬効

①麻酔・鎮痛作用

鎮痛作用は麻酔作用より少ない投与量で発現する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。

②循環に対する作用

一過性(投与後1～5分以内をピーク)に血圧が上昇することがある。また二次的に血圧低下をきたすことがある。また一過性(投与後1～3分以内をピーク)に頻脈が認められることがあり、初回投与時に著明である。

③呼吸に対する作用

本薬により投与後2～3分で軽度の呼吸抑制があらわれるが一過性である。急速に高用量を静注すると呼吸抑制～停止となることがある。また、筋緊張亢進のため、呼吸が不規則になることがある。

④その他の作用

- a) 筋弛緩作用はない。
- b) 急速静注では、筋緊張が亢進することがある。
- c) 脳血流は著明に増加するが、脳血管の二酸化炭素反応性や脳血流の自己調節機構は保たれている。
- d) 頭蓋内圧上昇作用を有する。筋注では2～4分後、静注では1～3分後に上昇し始め、20分前後で前値に復する。最近の研究から、適切な呼吸管理のもとにケタミンを使用する場合、頭蓋内圧上昇は認められないと報告されている⁴⁾。

(3) 薬物動態

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

②小児における薬力学データは以下の通りである⁵⁾。

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

2) 適応

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

(1) 全身麻酔および吸入麻酔の導入・補助

(2) 検査・処置時の鎮痛・鎮静

(3) 区域麻酔における鎮静

3) 用法

(1) 全身麻酔および吸入麻酔の導入

①静注

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

②筋注

初回5～10mg/kgを筋注し、必要に応じて初回量と同量、または半量を追加投与する。

(2) 検査・処置時の鎮静

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

(3) プロポフォールとの併用による鎮静

プロポフォールとケタミンの併用(それぞれ0.7mg/kg程度)がそれぞれの薬物の有害事象を軽減すると報告されている³⁾。

(4) 電気痙攣療法の際の麻酔

電気痙攣療法は薬理学的治療抵抗性の鬱病、統合失調症、躁鬱病が適応となる。電気刺激に誘発される癲癇脳波の持続時間と治療効果の関連は不明である。しかし癲癇脳波の持続時間は電気痙攣療法の各セッションの成否判断に用いられるため、薬物の選択と使用量の決定には留意が必要である。ケタミンは癲癇脳波に与える影響が少ない上^{6,7)}、治療抵抗性の鬱病患者の精神症状を急速に改善するとした報告が蓄積しつつあることから⁸⁾、電気痙攣療法の際に使用する麻酔薬として注目されている。標準麻酔薬とされるメトヘキシタール(methohexital、1mg/kg)との無作為比較試験において、ケタミン(1mg/kg)は痙攣持続時間を有意に延長した⁹⁾。

(5) 小児における使用法

◆麻酔前投薬

①経鼻

< 6カ月：3mg/kgを麻酔導入15分以上前に投与する。

6カ月～2歳：3～5mg/kgを麻酔導入15分以上前に投与する。

2歳～7歳：3～6mg/kgを麻酔導入15～40分以上前に投与する。

②経口

8歳以下：6～8mg/kgを麻酔導入20～30分以上前に投与する。

◆検査・処置時の鎮静

①筋注

初回4～5mg/kgを筋注し、必要に応じて5～10分後に2～5mg/kgを追加投与する。

②静注

初回1～2mg/kgを1分以上かけて静注し、必要に応じて初回量と同量、または半量を5～15分毎に追加投与する。

③経鼻

3カ月以上の小児に対して、3～6mg/kgを投与する。

④経口

5mg/kgを麻酔導入30～45分前にミダゾラムと併用して投与する。

◆プロポフォールとの併用による鎮静

3カ月以上の小児において、プロポフォールとケタミンの併用(それぞれ静注0.5～0.75mg/kg程度、持続投与または単回投与でプロポフォール：ケタミン比 3～5：1程度)がそれぞれの薬物の有害事象を軽減すると報告されている^{10,11)}。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①ケタミンは平成19年1月1日から麻薬として指定された。これは、国内外で、違法(脱法)ドラッグとして違法使用されていることが問題となっていたため、この濫用による保健衛生上の危害の防止を目的とした『麻薬、麻薬原料植物、向精神薬および麻薬向精神薬原料を指定する政令』の改正による。

②ケタミンは全身麻酔において使用できる薬物であるため、原則として適応ならびに投与方法や投与量、投与速度などは麻酔科医の指導の下で投与するのが望ましい。本薬は麻酔時も、麻酔以外の使用の場合でも、比較的高頻度に悪夢や浮遊感などの不快な気分を生じるため、使用前に十分に患者に説明して使用する。

③本邦で使用されるケタミン製剤には、静注用製剤(ケタミン濃度10mg/mL)と筋注用製剤(同50mg/mL)があり、濃度が異なるので誤用に注意する。

④ケタミン投与後の有害事象として、筋緊張の亢進と嘔気・嘔吐が高頻度に認められる。喉頭痙攣や口腔・気道分泌物の増加は稀であるため、アトロピンの事前投与は必ずしも必要ない³⁾。

⑤急速静注時、脳内濃度の上昇に一致して一過性に呼吸抑制・呼吸停止を生じる場合があるので、自発呼吸下に鎮静を行う場合、投与は緩徐に行う(1分以上時間をかける)。

⑥悪性高熱症に対しても使用可能である^{12,13)}。

⑦生後3カ月未満の乳児に対するケタミンの使用は気道閉塞、口頭痙攣、無呼吸などの気道合併症のリスクが高いため、American College

of Emergency Physicians(ACEP)ではこの時期におけるケタミンの使用を禁忌としている ¹⁴⁾ 。	1
(2) 薬物相互作用	2
①中枢神経抑制薬(バルビツール酸系薬、向精神薬、麻薬性鎮痛薬など)	3
本薬の作用が増強され、覚醒遅延や中枢神経系副作用を生じることがある。	4
(3) 禁忌	5
①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	6
②脳血管障害、高血圧(収縮期血圧160mmHg以上、拡張期血圧100mmHg以上)、頭蓋内圧亢進および重症の心代償不全の患者	7
一過性の血圧上昇作用、脳圧亢進作用がある。	8
③痙攣発作の既往歴のある患者	9
痙攣を誘発することがある。ただし、禁忌としない指針もある ⁴⁾ 。	10
④外来患者	11
麻酔前後の管理が行き届かないため。	12
⑤統合失調症患者 ³⁾	13
⑥緑内障や眼外傷の症例に対して相対禁忌とされる ³⁾ 。	14
⑦眼圧が上昇するとされるので、緑内障を合併する症例や眼外傷の症例では使用を控えることが望ましい ⁴⁾ 。	15
(4) 慎重投与	16
①急性・慢性アルコール中毒の患者	17
②β遮断薬を使用中の患者	18
β遮断薬が本薬の二次的な血圧下降作用を増強することがある。また、一般にβ遮断薬を使用中の患者は高血圧症の場合が多いので、本薬による一過性の血圧上昇作用に注意すること。	19 20
(5) 副作用	21
①重大な副作用	22
a) 急性心不全	23
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。	24
b) 呼吸抑制、無呼吸、舌根沈下	25
過量投与や投与速度が速すぎる場合に、呼吸抑制、無呼吸または舌根沈下が起こることがあるので緩徐な投与を行う(静注では1分以上時間をかける)。観察は十分に行い、適宜、投与量・投与法を調節する。呼吸抑制が生じた場合には、補助呼吸、人工呼吸などの適切な対処を行う。	26 27 28
c) 痙攣	29
喉頭痙攣、声門痙攣または全身痙攣などが生じることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、筋弛緩薬を投与の上、気管挿管のもとに調節呼吸を行うなど適切な処置を行う。	30 31
d) 覚醒時反応	32
浮遊感覚、鮮明な夢(悪夢など)、幻覚、せん妄状態などが出現する。これらの現象は小児より成人に、男性より女性に多いとされている ¹²⁾ 。悪夢や幻覚は覚醒により消失するが、ケタミン使用の数週間後まで再発(flashbacks)の報告がある ¹⁾ 。覚醒時反応の予防として、ジアゼパム(0.15～0.3mg/kg)などのベンゾジアゼピン系鎮静薬やバルビツール酸系鎮静薬を併用投与する ¹⁾ 。	33 34 35
②その他の副作用	36
a) 循環器	37
徐脈、不整脈、血圧低下、血圧上昇などがあらわれることがある。	38
b) 呼吸器	39
呼吸抑制があらわれることがある。	40
c) 筋・神経系	41
不随意運動、筋緊張亢進が生じることがある。	42
d) その他	43
嘔気、嘔吐、唾液分泌過多、呻吟、発熱、発汗などがあらわれることがある。また、まれに頭痛、眩暈・ふらつき、興奮、精神症状、流涙、複視、口渴、食思不振、悪寒、顔面紅潮、吃逆、眼振、眼内圧上昇、皮膚潮紅、腹痛、眼瞼浮腫などがあらわれることがある。	44 45 46
(6) 高齢者	47
一般に高齢者では生理機能が低下しているため、減量する、または緩徐に投与するなどして注意する。	48
(7) 小児領域における注意点	49
様々な動物実験やヒトに対する疫学的研究の結果から、NMDA受容体拮抗作用やGABA受容体賦活作用を有する麻酔薬の長期(> 3時間)または反復暴露が、胎生期から新生児期、3歳未満の小児期に至る発達期の脳に対する中枢神経系の正常な発達・分化を阻害し、神経発	50 51

達障害、学習障害、ADHDなどの認知行動障害に寄与する可能性が指摘されている。ケタミンもこれに含まれる薬物の1つであることから、FDAは全ての麻酔薬に注意点として添付することを求めている^{15,16)}。

近年のヒトに対する臨床データでは単独または比較的短時間の投与による影響は少ないと報告されているが、ケタミンを含む麻酔薬が直接ヒトの中枢神経機能の成長・分化に及ぼす影響は明らかでなく、必要以上に高用量・長時間の投与を避けることが望ましい¹⁷⁾。

5) 参考文献

- 1) White PF, Way WL, Trevor AJ, et al : Ketamine-its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982 ; 56 : 119-136
- 2) Bergman SA : Ketamine: review of its pharmacology and its use in pediatric anesthesia. *Anesth Prog* 1999 ; 46 : 10-20
- 3) Marland S, Ellerton J, Andolfatto G, et al : Ketamine: use in anesthesia. *CNS Neurosci Tuer* 2013 ; 19 : 381-389
- 4) Chang LC, Raty SR, Ortiz J, et al : Tue emerging use of ketamine for anesthesia and sedation in traumatic brain injuries. *CNS, Neurosci Tuer* 2013 ; 19 : 390-395
- 5) Cook DR, Davis PJ : Pediatric Anesthesia Pharmacology. In Lake CL, ed ; Pediatric Cardiac Anesthesia, 3rd ed. Stamford, Appleton & Lange, 1998, pp140
- 6) Kranaster L, Kammerer-Ciernioch J, Hoyer C, et al : Clinically favourable effects of ketamine as an anaesthetic for electroconvulsive therapy: a retrospective study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011 ; 261 : 575-582
- 7) Hoyer C, Kranaster L, Janke C, et al : Impact of the anesthetic agents ketamine, etomidate, thiopental, and propofol on Seizure parameters and seizure quality in electroconvulsive therapy: a retrospective study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2013 Jul 9. [Epub ahead of print]
- 8) Browne CA, Lucki I : Antidepressant effects of ketamine: mechanisms underlying fast-acting novel antidepressants. *Front Pharmacol* 2013 ; 4 : 161
- 9) Rasmussen KG, Kung S, Lapid MI, et al : A randomized comparison of ketamine versus methohexital anesthesia in electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res* 2013 [Epub ahead of print]
- 10) Coulter FL, Hannam JA, Anderson BJ. Ketofol dosing simulations for procedural sedation. *Pediatr Emerg Care*. 2014;30(9):621-630
- 11) Hayes JA, Aljuhani T, De Oliveira K, Johnston BC. Safety and Efficacy of the Combination of Propofol and Ketamine for Procedural Sedation/Anesthesia in the Pediatric Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg*. 2021;132(4):979-992
- 12) Lin C, Durieux ME : Ketamine and kids : an update. *Pediatr Anesth* 2005 ; 15 : 91-97
- 13) Stoelting RK, Hillier SC : Nonbarbiturate intravenous anesthetic drugs. In *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, pp167-175
- 14) Green SM, Roback MG, Kennedy RM, Krauss B. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update. *Ann Emerg Med*. 2011;57(5):449-461
- 15) FDA Drug Safety Communication. FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women. Food and Drug Administration website. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm532356.htm>
- 16) Patel P and Sun L, "Update on Neonatal Anesthetic Neurotoxicity: Insight Into Molecular Mechanisms and Relevance to Humans," *Anesthesiology*, 2009, 110(4):703-8
- 17) Olutoye OA, Baker BW, Belfort MA, Olutoye OO. Food and Drug Administration warning on anesthesia and brain development: implications for obstetric and fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(1):98-102

ジアゼパム diazepam

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

1) 薬理作用

(1) 作用機序

ジアゼパムはベンゾジアゼピン系薬物の代表薬である。他のベンゾジアゼピン系薬物と同様に、中枢神経系における抑制系神経伝達物質であるGABAの受容体を賦活することによって、鎮静や抗痙攣作用を発揮する。GABA受容体のうち、GABA_A受容体(GABA結合部位、ベンゾジアゼピン結合部位、Cl⁻チャネルを包含する複合体である)を介して作用する。GABA_A受容体は α サブユニット2個と、 β サブユニット2個、 γ サブユニット1個の5量体で構成される。GABA_A受容体には、さらにサブタイプが存在し、互いに異なる効果を媒介する。 α_1 GABA_A受容体は鎮静、前向き健忘、抗痙攣作用を媒介し、 α_2 GABA_A受容体は抗不安、筋弛緩薬作用を媒介する。GABA結合部位は α サブユニットと β サブユニットにまたがって存在し、ベンゾジアゼピン結合部位は α サブユニット(α_1 、 α_2 、 α_3 、 α_5)と γ_2 サブユニットにまたがって存在する¹⁾。ジアゼパムは、GABA_A受容体に結合することによりGABA_A受容体のGABA親和性を増加させ、間接的にGABAの作用を増強する。GABA_A受容体が活性化されるとCl⁻チャネルが開口し細胞の過分極が引き起こされる²⁾。このほかにGABAと同じく抑制系神経物質であるグリシンの受容体を賦活化することによる作用があると考えられている。

(2) 薬効

①抗不安作用・鎮静作用

大脳辺縁系に特異的に作用し、正常な意識・行動に影響を及ぼさずに抗不安作用、鎮静作用をあらわす。

②筋弛緩作用

おもに脊髄反射抑制により筋の過緊張を緩解する。

③抗痙攣作用

ストリキニーネ痙攣、ペンテトラゾール痙攣、電気ショック痙攣に対する抗痙攣作用を有する。

④催眠増強作用

⑤子宮筋弛緩作用

子宮筋に作用し異常緊張を除去する。

(3) 薬物動態

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

①吸収

経口投与時の t_{max} (血中濃度最大となる時間)=0.5~1.5hr、筋注時の t_{max} =0.5~1.5hrだが、やや筋注投与時の方が遅い。筋注時の血中濃度最大値も筋注時は経口投与時の約60%と低い。

②分布

蛋白結合率は96.8~98.6%である。脳灰白質に速やかに移行し、その後ゆっくりと白質や脂肪組織へ再分布する。脂溶性が高く、脂肪組織に移行しやすい。分布容量は0.7~1.7L/kgである。

③排泄

肝において第1相反応として脱メチル化(デスメチルジアゼパムが生成)、酸化(オキサゼパムが生成)された後、第2相反応としてグルクロン酸抱合され、大部分は尿中に排泄される。一部胆汁にも排泄され、腸管から再吸収される。

(4) 小児領域における薬物動態

①経口投与

5歳以上の小児では、前投薬として0.25mg/kgまたは0.5mg/kg投与のどちらでも有効な鎮静が得られたが、5歳以下の小児では0.25mg/kgでは鎮静度が低く、0.5mg/kgで十分な鎮静が得られた³⁾。

②経直腸投与

1~9歳の小児(平均5.5歳)に、前投薬として5mgまたは10mgのジアゼパム溶液(0.27 ± 0.09 mg/kg)を経直腸投与して、血清濃度を測定すると、4分後に 98.5 ± 53.5 ng/mL、11分後に 206.7 ± 105.8 ng/mLであった。0.4~0.5mg/kg投与で5~6分で血清濃度は鎮静に有効とされる濃度(150ng/mL)に達すると予想される⁴⁾。坐剤の投与でも、1時間前に0.5mg/kgを経直腸投与すると麻酔導入時の血漿濃度は 376.5 ± 28.4 ng/mLで鎮静に必要なレベルに達していた⁵⁾。

2) 適応

小児領域における適応は、	1
(1) 麻酔前投薬	2
(2) 痙攣重積発作	3
(3) その他	4
①痛みに伴う不安、不眠	5
②緊張性頭痛、顎関節症、腰痛症などの筋緊張を伴う痛み	6
③急性痛、神経障害性痛、癌性痛に伴う不安、不眠	7
などがある。	8
	9
3) 使用法	10
(1) 麻酔前投薬	11
①経口投与	12
6カ月以上の乳児：0.2～0.3mg/kgを麻酔導入45～60分前に投与。最大10mg/回。	13
小児：0.2～0.5mg/kgを麻酔導入45～60分前に投与。最大10mg/回。	14
青年期：0.2～0.3mg/kgを麻酔導入45～60分前に投与。最大10mg/回。	15
②経直腸投与(溶液剤)	16
麻酔15分～1時間前に、0.3～1.0mg/kg ⁶⁾ 、通常0.5mg/kg、最大投与量10～15mg。	17
③静注	18
乳児および小児：初期投与として0.05～0.1mg/kgをゆっくり投与し、最大投与量0.25mg/kgまで徐々に追加投与 ⁶⁾ 。	19
青年期：5mgを投与。必要ならば2.5mgを追加投与。	20
(2) 痙攣重積発作	21
①静注	22
a) 生後30日～5歳未満：0.2～0.5mgを2～5分毎に緩徐に静注。最大投与量5mgまで。必要に応じて2～4時間ごとに繰り返す。	23
5歳以上～青年期：1mgを2～5分毎に最大10mgまで投与。必要に応じて2～4時間ごとに繰り返す。	24
b) 持続する熱性痙攣の治療としてミダゾラム0.2mg/kg経鼻投与とジアゼパム0.3mg/kg 静注を比較した研究によると、治療開始までの時間が経鼻ミダゾラム3.5±1.8min、静注ジアゼパム5.5±2.0min でミダゾラムの方が早く、痙攣を停止させるまでの時間も、経鼻ミダゾラム6.1±3.6min、静注ジアゼパムが8.0±0.5minでミダゾラムの方が早かった ⁷⁾ 。	25
c) 経鼻ミダゾラム0.2mg/kgと静注ジアゼパム0.2mg/kgの痙攣停止を比較した別の研究では、点滴確保の時間を除くと、薬物投与から痙攣を停止させるまでの時間は、経鼻ミダゾラム3.58±1.68min、静注ジアゼパムが2.94±2.62minでジアゼパムの方が早かった ⁸⁾ 。	26
②経直腸投与	27
病院外や救急外来到着時に使用する。	28
2～5歳：0.5mg/kg 最大投与量：20mg/回	29
6～11歳：0.3mg/kg 最大投与量：20mg/回	30
12歳以上～青年期：0.2mg/kg 最大投与量：20mg/回	31
	32
	33
	34
	35
4) 注意点	36
(1) 基本的注意点	37
①呼吸抑制	38
呼吸抑制をきたすことがある。オピオイドやその他の中枢抑制薬との併用で呼吸抑制作用が顕著となるので、人工呼吸、蘇生の体制があることが必要である。	39
②配合変化	40
沈殿を生じるので他の注射液と混合または希釈して使用しない。	41
(2) 禁忌	42
①リトナビル	43
チトクロームP450に対する競合的阻害作用により、過度の鎮静や呼吸抑制を起こすことがあるので併用禁忌である。	44
②中枢神経抑制薬、ダントロレンナトリウム	45
相互に中枢神経抑制作用を増強するので、併用しないことが望ましい。	46
(3) 副作用	47
舌根沈下による気道閉塞、呼吸抑制、血圧低下、薬物依存症、黄疸。	48
(4) 小児領域における注意点	49
①代謝速度	50
	51

新生児では肝機能の未熟性によりジアゼパムの代謝が遅く、血漿半減期は $31 \pm 2\text{hr}$ である¹⁰⁾。未熟児、新生児では効果が遷延しやすく、個人差が大きいため投与は慎重に行う。前投薬、持続鎮静に使用するには短時間作用性のミダゾラムの方がよい。

②持続投与

蓄積効果が認められるので、持続注入には向かない。ICUでの鎮静にはミダゾラムを使用する。

③筋注

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には、筋肉内注射をしないこと。

④その他

静注薬は添加物としてベンジルアルコールを含有しており、低出生体重児や新生児に使用する場合はその中毒症状(あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等)に注意が必要である。

(5) 相互作用

①中枢神経抑制薬(フェノチアジン、バルビツレート、モノアミン酸化酵素阻害薬など)やアルコールとの併用では、作用増強を生じうる。

②シメチジン、オメプラゾール、アミオダロン、フルコナゾール、シプロフロキサシン、フルボキサミンとの併用では、クリアランスの低下による作用増強を生じうる。

③マプロチリンとの併用は、作用増強以外にジアゼパムの急激な中止に伴う痙攣を生じうる(マプロチリンの痙攣誘発作用が発現しうる)。

④ダントロレンとの併用では、筋弛緩作用の増強する可能性がある。

⑤拮抗薬：フルマゼニル

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

5) 参考文献

- 1) Möhler H, Fritschy JM, Rudolph U : A new benzodiazepine pharmacology. J Pharmacol Exp Tuer 2002 ; 300 : 2-8
- 2) 小田切徹太郎 : 麻酔薬の作用機序. 麻酔 2007 ; 56 増刊 : S1-S5
- 3) Fell D, Gough MB, Northan AA, et al : Diazepam premedication in children. Plasma levels and clinical effects. Anaesthesia 1985 ; 40 : 12-17
- 4) Mattila MA, Ruoppi MK, Ahlström-Bengs E, et al : Diazepam in rectal solution as premedication in children, with special reference to serum concentrations. Br J Anaesth 1981 ; 53 : 1269-1272
- 5) 内海玲子, 日高智子, 宮川明美, 他 : ジアゼパム坐剤の小児前投薬としての有用性. 麻酔 1994 ; 43 : 102-105
- 6) Sonander H, Arnold E, Nilsson K : Effects of the rectal administration of diazepam. Diazepam concentrations in children undergoing general anaesthesia. Br J Anaesth 1985 ; 57 : 578-580
- 追加文献 Krauss B, Green SM :Procedural sedation and analgesia in children. Lancet. 2006;367:766-780
- 7) Lahat E, Goldman M, Barr J, et al : Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children : prospective randomised study. BMJ 2000 ; 321 : 83-86
- 8) Mahmoudian T, Zadeh MM : Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. Epilepsy Behav 2004 ; 5 : 253-255
- 9) Chin RF, Neville BG, Peckham C, et al : Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus : a prospective, population-based study. Lancet Neurol 2008 ; 7 : 696-703
- 10) Mandelli M, Morselli PL, Nordio S, et al : Placental transfer to diazepam and its disposition in the newborn. Clin Pharmacol Tuer 1975 ; 17 : 564-572

ジクロフェナクナトリウム diclofenac sodium

[●II 鎮痛薬・拮抗薬の「ジクロフェナクナトリウム」の頁へ](#)[●XI ペインの「ジクロフェナクナトリウム」の頁へ](#)

1) 薬理作用

(1) 作用機序¹⁾

シクロオキシゲナーゼを阻害し(低アイソフォーム選択性)、おもにプロスタグランジンE2合成を抑制することにより、消炎、鎮痛、解熱作用を発現する。

(2) 薬効

①抗炎症作用^{2,5)}

急性炎症に対しては、インドメタシンと同等あるいはより強い抑制作用を持つ。実験的慢性炎症および肉芽形成に対する抑制作用は、インドメタシンおよびプレドニゾンと同等で、フルフェナム酸、メフェナム酸あるいはフェニルブタゾンより強い。

②鎮痛作用^{6,7)}

インドメタシン、イブプロフェンおよびコデインより強い効果を示す。

③解熱作用

直腸内投与により優れた解熱作用を示す。インドメタシン直腸内投与より強い作用を持つ。

④プロスタグランジン合成阻害作用

インドメタシン、ナプロキセンより強い効果を発揮する。

(3) 薬物動態^{8,9)}

健康成人にジクロフェナク錠25mgを単回経口投与した場合、平均血漿中濃度は約2.7時間後に最高血中濃度(415ng/mL)に達し、半減期は1.2時間である。一方、25mgを直腸内投与した場合、平均血漿中濃度は約0.8時間後に最高血中濃度(約570ng/mL)に達し、半減期は1.3時間である。おもに代謝酵素CYP2C9により代謝される。健康成人に経口投与した場合には未変化体の他に5種類の水酸化体が認められている。おもな代謝産物である4'-ヒドロキシジクロフェナクは、ジクロフェナクの約30%の活性を持つ。投与後96時間で投与量の約60%が尿中に、約30%が糞中に排泄される。

2) 適応

(1) 錠剤

①関節リウマチ、変形性関節症、変形性脊椎症、腰痛症、腱鞘炎、頸肩腕症候群、神経痛、後陣痛、骨盤内炎症、月経困難症、膀胱炎、前眼部炎症、歯痛の鎮痛・消炎

②手術ならびに抜歯後の鎮痛・消炎

③急性上気道炎の解熱・鎮痛

(2) 徐放剤

関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群の鎮痛・消炎

(3) 坐剤

①関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、後陣痛の鎮痛・消炎

②手術後の鎮痛、消炎

③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

④癌性疼痛¹⁰⁾

(4) テーブ剤

変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎、筋・筋膜性疼痛、外傷後の腫脹・疼痛の鎮痛・消炎

(5) 軟膏・ローション

変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎、筋・筋膜性疼痛、外傷後の腫脹・疼痛の鎮痛・消炎

3) 用法

(1) 錠剤

適応①②に対して

成人に1日75～100mgを分3回で経口投与する。頓用は1回25～50mgとする。

適応③に対して

成人は1回25～50mgを頓用する。原則1日2回まで、1日最大100mgを限度とする。

(2) 徐放剤

成人には1回37.5mgを1日2回食後に経口投与する。

(3) 坐剤

適応①～③に対して

a) 成人

1回25～50mgを1日1～2回直腸内挿入する。高齢者には少量から投与すること。

b) 小児

1回0.5～1.0mg/kgを1日1～2回直腸内挿入する。過度の低体温を起こすことがあるので、少量から投与を開始すること。

適応④について

非ステロイド性抗炎症薬は、WHO方式痛性疼痛管理の第1段階薬として位置付けられている。ジクロフェナクは消化器副作用の出現に注意が必要である。効果がなくオピオイド鎮痛薬に移行する場合には、ジクロフェナクを継続するとオピオイド投与量を減少させることができるとの報告もある¹⁰⁾。全身状態に注意しながら、1回25～50mgを1日1～3回直腸内挿入する。

(4) テープ剤

1日1回患部に貼付する。

(5) 軟膏・ローション

適量を1回数回患部に塗擦する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①注意点

- a) 基本は原因の治療であり、本薬の使用は対症療法であることに留意し、漫然と投与しないこと。
- b) 過度の体温低下、循環の虚脱、四肢冷感が出現する可能性がある。高齢者、重症患者、小児においては慎重な投与と投与後の観察を怠らないこと。
- c) 本薬投与後にライ症候群発症の報告がある。(副作用の項を参照)
- d) 感染症を不顕性化する可能性があるため、感染症に使用する場合には適切な抗菌薬の併用と十分な観察を行うこと。
- e) 長期投与を行う場合は、定期的な臨床検査(尿検査、血液検査、肝機能検査)や問診を行うこと。
- f) 高齢者および小児への使用には、副作用の発現に特に注意すること。

②薬物相互作用

- 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。
- b) ニューキノロン系抗菌薬
併用により、痙攣を起こす可能性がある。
- c) トリアムテレン、シクロスポリン
腎プロスタグランジン合成阻害作用によりトリアムテレンやシクロスポリンによる腎障害を増強する可能性がある。
- d) アスピリン、非ステロイド性消炎鎮痛薬、副腎皮質ステロイド
消化器副作用が増強される可能性がある。
- e) ワルファリン、レビパリン、クロビドグレル
血小板機能阻害により、抗凝固薬および抗血小板薬使用時の出血の危険性を増大する可能性がある。
- f) 選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)
併用により、消化管出血の可能性がある。
- g) リチウム、強心配糖体(ジゴキシン等)、メトトレキサート
腎プロスタグランジン合成阻害作用により、これらの作用が増強される可能性がある。
- 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⁾。
- 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。
- k) コレスチラミン
本薬の吸収を遅延させる可能性がある。併用する場合は可能な限り、両薬物の投与間隔をあける。

(2) 禁忌

- ①消化性潰瘍がある患者(錠剤、徐放剤、坐剤)
- ②重篤な血液異常がある患者(錠剤、徐放剤、坐剤)

③重篤な肝障害がある患者(錠剤、徐放剤、坐剤)	1
④重篤な腎障害がある患者(錠剤、徐放剤、坐剤)	2
⑤重篤な高血圧がある患者(錠剤、徐放剤、坐剤)	3
⑥重篤な心機能障害がある患者(錠剤、徐放剤、坐剤)	4
⑦本薬剤に過敏症の既往がある患者(錠剤、徐放剤、坐剤、テープ剤、軟膏・ローション)	5
⑧直腸炎、直腸出血又は痔疾のある患者(坐剤のみ)	6
⑨アスピリン喘息またはその既往がある患者(錠剤、徐放剤、坐剤、テープ剤、軟膏・ローション)	7
⑩インフルエンザ脳症・脳炎の患者(錠剤、坐剤)	8
⑪妊婦または妊娠している可能性がある患者(錠剤、徐放剤、坐剤)	9
⑫トリウムテレンを投与中の患者(錠剤、徐放剤、坐剤)	10
(3) 副作用	11
①呼吸器系	12
重症喘息発作(アスピリン喘息)、間質性肺炎	13
②循環器系	14
ショック、鬱血性心不全、心筋梗塞 ¹²⁾	15
③中枢神経系	16
急性脳症(かぜ様症状に引き続き異常が認められた場合にはライ症候群の可能性を考慮)、脳血管障害、無菌性髄膜炎(SLE、MCTDのある患者では注意)	17
④消化器系	19
消化管潰瘍・狭窄・閉塞、重篤な肝障害(劇症肝炎、肝壊死等)	20
⑤その他	21
アナフィラキシー、血液の異常(再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少)、急性腎不全、横紋筋融解症、Stevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、紅皮症など	22
⑥過量投与	24
成人(年齢不詳の老人)2g(25mg錠80錠)内服 ¹³⁾ 、2歳450mg(50mg9錠、約30mg/kg)内服など、おもに事故の報告がある。典型的な症状の報告は少なく、特異的な処置法も知られていない。基本的には対症療法である。本薬は蛋白結合率が高く、強制利尿、透析および血液灌流は有効でないと考えられる。	25
(4) 高齢者	28
高齢者では、体温低下、血圧低下などの副作用が過度にあらわれることがあり、慎重に投与を行うこと。投与は少量から開始し、補液を行うなどの対応と十分な観察を怠らないこと。	29
(5) 妊婦、授乳婦	31
妊婦または妊娠の可能性のある女性への内服剤・坐剤投与は禁忌である。	32
①本薬によりプロスタグランジンの生合成が阻害されると、胎児においては動脈管収縮または閉鎖により胎児死亡につながる。	33
②動脈管は胎内でいったん収縮すると、出生後の閉鎖機構が傷害され、動脈管開存、新生児肺高血圧症を引き起こす。	34
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。	35
④胎児腎機能障害により胎児尿が減少し、羊水過少、新生児の無尿などの原因となる。その他、乳汁への移行が報告されており、授乳中の投与は避けること。	36
(6) 小児¹⁴⁾	39
小児の解熱目的には、一般にはアセトアミノフェンやイブプロフェンが推奨されている。	40
5) 参考文献	42
1) Small RE: Diclofenac sodium. Clin Pharm 1989; 8: 545-558	43
2) 高島俊行, 加堂洋一, 小野隆治, 他.GP45840の抗炎症作用. 基礎と臨床1972; 6: 1682-1689	44
3) 鶴見介登, 平松保造, 野崎正勝, 他.N-(2,6-dichlorophenyl)-o-aminophenylacetic acidおよびそのNa塩ならびにN-(2,6-dichlorophenyl)-anthranilic acidおよびNa塩の抗炎症作用 第1報 急性炎症について. 日本薬理学会雑誌 1973; 69: 299-318	45
4) 鶴見介登, 平松保造, 山口東, 他.N-(2,6-dichlorophenyl)-o-aminophenylacetic acidおよびそのNa塩ならびにN-(2,6-dichlorophenyl)-anthranilic acidおよびそのNa塩の抗炎症作用 第2報 亜急性炎症について. 日本薬理学会雑誌 1973; 69: 319-334	46
5) 青木隆一:Skin Reactive Factor(SRF)による新しい抗炎症剤スクリーニング法の試み-GP45840の抗炎症作用の検討-. 基礎と臨床 1972; 6: 1770-1780	47
6) Stacher G, Steinringer H, Schneider S, et al: Experimental pain induced by electrical and thermal stimulation of the skin in healthy	48
	49
	50
	51

- man: sensitivity to 75 and 150mg diclofenac sodium in comparison with 60mg codeine and placebo. Br J Clin Pharmacol 1986; 21: 35-43
- 7) DICLOFENAC: DRUGDEX®: MICROMEDEX Healthcare Series
- 8) 水島裕, 丁宗鉄, 矢船明史, 他:健康人におけるジクロフェナクナトリウム坐薬(ボルタレンサボ)および錠剤(ボルタレン錠)単回投与後の忍容性と生物学的利用性. 炎症 1988; 8: 475-482
- 9) 浜本虎太, 笠島慶樹, 片村憲司:ジクロフェナクナトリウム坐剤(ボルタレン坐剤)の解熱効果ならびに尿中排泄. 現代の診療 1980; 22: 1307-1315
- 10) Bjorkman R, Ullman A, Hedner J: Morphine-sparing effect of diclofenac in cancer pain. Eur J Clin Pharmacol 1993; 44 : 1-5
- 11) Bouvy ML, Heerdink ER, Hoes AW, et al: Effects of NSAIDs on the incidence of hospitalisations for renal dysfunction in users of ACE inhibitors. Drug Saf. 2003; 26: 983-9
- 12) Schmidt M, Sørensen HT, Pedersen L: Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies. BMJ 2018; Sep 4; 362: k3426
- 13) Kulling PEJ, Beckman EA, Skagius ASM, et al: Renal impairment after acute diclofenac, naproxen, and sulindac overdoses. J Toxicol Clin Toxicol 1995; 33: 173-177
- 14) Powell KR: 発熱.Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB 編: ネルソン小児科学原著第17版.エルゼビア・ジャパン, 2000,pp 857-859

セボフルラン sevoflurane

●IV 吸入麻酔薬の「セボフルラン」の頁へ ●IX 産科麻酔薬の「セボフルラン」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序

吸入麻酔薬は、細胞膜の物理化学的性質、各種蛋白の高次構造、各種受容体・イオンチャネル、シナプス伝達など、ほとんど全ての生命現象に対して可逆的な影響を与える。吸入麻酔薬による全身麻酔の作用機序は解明されていない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2.6%、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⁹⁾もあるが、両群に差がなかったと報告するもの¹⁰⁾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^{11,12)}。

(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⁹⁻¹³⁾。

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¹⁴⁾。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¹⁵⁾。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¹⁶⁾。

(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^{17,18)}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^{19,20)}、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²¹⁾。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①術前の絶飲食

②麻酔の深度は手術・検査・患者の状態を考慮して調節する。

③MACの年齢依存

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

④高濃度セボフルラン投与時の注意

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

a) セボフルラン投与の中止

b) 気道確保

c) 補助または調節呼吸による酸素投与

d) 循環機能の維持

⑤他の薬剤・麻酔法との併用

鎮痛薬(フェンタニル、レミフェンタニル)、 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	1
悪性高熱、横紋筋融解現象、ショック、アナフィラキシー様症状	2
②その他の副作用	3
③腎障害	4
④肝・腎機能	5
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 ²²⁾ 。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 ^{23,24)} 。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 ²⁵⁾ 。	6
a) 新鮮ガス流量2L/min以下の低流量麻酔では、セボフルラン使用量が2MAC/hrを超えないようにする(米国における使用基準)。	7
b) 新鮮ガス流量1L/min以下の低流量麻酔は推奨できない(米国における使用基準)。	8
c) 血清クレアチニン1.5mg/dL以上の患者での安全性は確立されていない(米国における使用基準)。	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
(6) 小児	15
動物実験においてセボフルランの吸入により、脳細胞のアポトーシスが増加したり、行動障害を起こすことが報告されている。麻酔薬の神経毒性と呼ばれるが、ヒトでは明確に証明された研究は今のところ少なく、デザインもレトロスペクティブなものがほとんどである。3歳までに鼠径ヘルニア根治術を受けた小児およびその兄弟を対象に8-15歳でWASIと言われるIQテストを行い比較したところ、有意な差は認められなかった。この研究の手術を受けた対象者のほとんどはセボフルラン麻酔を受けていた ³⁰⁾ 。	16
しかし、もう少し小規模な研究 ³¹⁾ では、セボフルラン麻酔を3歳までに複数回受けた小児は麻酔経験なしや1回のみの小児と比較して学習障害やADHDの発生が多かったと報告された。類似のレトロの研究でももう少し対象の人数を増やした検討では、IQテストの結果に有意差はない、と報告されました ³²⁾ 。どの研究も同様だが、麻酔を受けた患者と受けなかった患者では親の教育レベルや経済状況は有意に異なっているという結果であった。	17
麻酔と学習障害などの中枢神経の障害に関する唯一のRCTであるGAS studyは鼠径ヘルニアを受ける患児が対象で、一方をセボフルランによる全身麻酔群、別の方には脊椎麻酔を施行して対象者が2歳、5歳時に中枢神経発達を調査した。2歳、5歳における神経発達は両群間で有意な差は認められなかった ^{33,34)} 。	18
5) 参考文献	19
1) Campagna JA, Miller KW, Forman SA : Mechanisms of action of inhaled anesthetics. N Engl J Med 2003 ; 348 : 2110-2124	20
2) Palanca BJA, Avidan MS, Mashour GA: Human neural correlates of sevoflurane-induced unconsciousness. Br J Anaesth 2017;119: 573-582	21
3) Nickalls RWD, Mapleson WW : Age-related iso-MAC charts for isoflurane, sevoflurane and desflurane in man. Br J Anaesth 2003 ; 91 : 170-174	22
4) Eger EI : Age, minimum alveolar anesthetic concentration, and minimum alveolar anesthetic concentration-awake. Anesth Analg 2001 ; 93 : 947-53	23
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	24
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	25
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	26
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	27
9) Bonanni A, Signori A, Alicino C, et al: Volatile anesthetics versus propofol for cardiac surgery with cardiopulmonary bypass -Meta-	28

- analysis of randomized trials-. *Anesthesiology* 2020; 132:1429-1446 1
- 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 2
3
- 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 4
5
- 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 6
7
8
- 13) Rosseel P, Lauwers LF, Baute L : Halothane treatment in life-threatening asthma. *Intensive Care Med* 1985 ; 11 : 241-246 9
- 14) Hirshman CA, Bergman NA : Halothane and enflurane protect against bronchospasm in an asthma dog model. *Anesth Analg* 1978 ; 57 : 629-633 10
11
- 15) Bierman MI, Brown M, Moren O, et al : Prolonged isoflurane anesthesia in status asthmaticus. *Crit Care Med* 1986 ; 14 : 832-833 12
13
- 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 14
15
- 17) Shankar V, Churchwell KB, Deshpande JK : Isoflurane therapy for severe refractory status asthmaticus in children. *Intensive Care Med* 2006 ; 32 : 927-933 16
17
- 18) Thwaites A, Edmonds S, Smith I : Inhalation induction with sevoflurane : A double-blind comparison with propofol. *Br J Anaesth* 1997 ; 78 : 356-361 18
19
- 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 20
21
- 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 (VCR II) techniques. *Anesth Analg* 1993 ; 76 : 598-601 22
23
- 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 24
25
- 22) Zhou JX, Luo NF, Liang XM, et al : The efficacy and safety of intravenous emulsified isoflurane in rats. *Anesth Analg* 2006 ; 102 30: 129-134 26
27
- 23) Dwyer R, Coppel DL : Intravenous injection of liquid halothane. *Anesth Analg* 1989 ; 69 : 250-255 28
- 24) Sutton J, Harrison GA, Hickie JB : Accidental intravenous injection of halothane. *Br J Anaesth* 1971 ; 43 : 513-520 29
- 25) Suwa K : Epidurally administered halothane vapor potentiates mepivacaine-induced anesthesia : a report of 10 cases. *J Anesth* 1988 ; 2 : 90-93 30
31
- 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 32
33
- 27) Mazze RI, Jamison RL : Low-flow (1L/min) sevoflurane : Is it safe *Anesthesiology* 1997 ; 86 : 1225-1227 34
- 28) Eger EI. Compound A : Does it matter? *Can J Anaesth* 2001 ; 48 : 427-430 35
- 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 36
37
- 30) Sun, L. S., Li, G., Miller, T. L. et.al. Association Between a Single General Anesthesia Exposure Before Age 36 Months and Neurocognitive Outcomes in Later Childhood. *JAMA* 2016;315(21):2312-2320 38
39
- 31) Hu, D., Flick, R. P., Zaccariello, M. J. et.al. Association between Exposure of Young Children to Procedures Requiring General Anesthesia and Learning and Behavioral Outcomes in a Population-based Birth Cohort. *Anesthesiology* 2017; 127: 227-240 40
41
- 32) Warner, D. O., Zaccariello, M. J., Katusic, S. K. et.al Neuropsychological and Behavioral Outcomes after Exposure of Young Children to Procedures Requiring General Anesthesia: The Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) Study. *Anesthesiology* 2018; 129: 89-105 42
43
- 33) Davidson, Andrew J., Disma, Nicola, de Graaff, Jurgen C.et.al. Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 387: 239-250 44
45
- 34) McCann, Mary Ellen, de Graaff, Jurgen C., Dorris, Liam, et.al. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international, multicentre, randomised, controlled equivalence trial. *Lancet* 2019; 393: 664-677 46
47
48
49
50
51

デクスメトミジン塩酸塩 dexmedetomidine hydrochloride (別名:塩酸デクスメトミジン)

● I 催眠鎮静薬の「デクスメトミジン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序

デクスメトミジンは α_2 アドレナリン受容体の完全アゴニスト (α_2 / α_1 選択性はクロニジンの約8倍)であり、青斑核や脊髄が作用部位である。

(2) 薬効

デクスメトミジンには、鎮静作用、鎮痛作用、交感神経抑制作用などがある。

①鎮静作用

おもに脳橋青斑核の α_2 アドレナリン受容体に作用して、催眠作用、抗不安作用を発現するが、健忘作用は弱い。他の鎮静薬と異なり認知機能を維持することが特徴である。

②鎮痛作用

青斑核や脊髄後角、末梢神経の α_2 アドレナリン受容体に作動して発現する。通常投与量では鎮痛作用は弱い、薬物相互作用によりオピオイドの必要量を減量できる。

③呼吸作用

上気道閉塞を起こすことが少なく、気道反射、二酸化炭素換気応答も維持され、呼吸抑制作用は軽微である。気道確保されていない症例でも安全性が高い。

④循環作用

中枢性交感神経抑制、副交感神経亢進と末梢血管拡張の機序により徐脈、血圧低下をきたす。症例によっては心伝導障害、冠動脈攣縮を発現する場合もある。

⑤体温調節作用

低体温に対する振戦、血管収縮などを発現する体温の閾値を低下させ、反応を抑制する。

(3) 薬物動態

水溶性で生理食塩水に溶解して投与するが、血液中のpHでは脂溶性となり血液脳関門を容易に通過するので効果の発現は速い。蛋白結合率は94%以上と高い。肝臓で代謝されるため、代謝速度は肝血流量に依存し、健康人では血中半減期は平均2.4時間ほどである。95%が腎臓から排出されるため、腎機能低下患者ではデクスメトミジンの効果が遷延する。小児において体重で補正したクリアランス及び分布容積は特に6歳未満で成人と比較して高く、消失半減期は成人より短い。

2) 適応

次の適応のうち、(3)と(5)は適応外使用である。

(1) 集中治療における人工呼吸中および離脱後の鎮静

長期の投与が可能である¹⁾。

(2) 集中治療における非挿管患者の鎮静、鎮痛

例として、急性大動脈解離の保存的治療、外傷や手術直後で安静を必要とする場合、小児症例など。

(3) 全身麻酔の補助

麻酔薬の削減²⁾、循環系の安定^{2,3)}、覚醒時振戦の防止⁴⁾、麻酔後せん妄の抑制⁵⁾。

(4) 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静

意識下開頭術のような手術⁶⁾や硬膜外麻酔、脊髄くも膜下麻酔のような気道確保されていない症例⁷⁾。気管支内視鏡による気管挿管を試行する場合⁸⁻¹⁰⁾。

(5) 検査時の鎮静

小児や不安の強い成人のCT、MRIや脳波測定などの検査時の鎮静^{11,12)}。

3) 用法

いずれの適応に対してもシリンジポンプを用いて持続静注する。初期負荷投与は通常行わないが、実施する場合は循環動態の変動に十分注意する。維持投与速度は、0.2~0.7 μ g/kg/hrを目安とするが、目的とする鎮静度を得るために、より多量を必要とする症例もある。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 μ g/kg/hr、修正在胎(在胎週数+出生後週数)45週以上6歳未満では1.4 μ g/kg/hrを上限を目安とする。

(1) 集中治療における人工呼吸中および離脱後の鎮静

他の鎮痛薬を適切に併用する。販売開始当初は投与時間が24時間以内に限定されていたが、国内外での治験により長期投与の安全性が

証明され、投与時間制限はなくなった。ベンゾジアゼピン系薬に較べてせん妄の発現が少ない利点がある¹³⁾。

(2) 集中治療における非挿管患者の鎮静、鎮痛

呼吸抑制が軽微なため安全性が高い。また併用する鎮痛薬の必要量を減らせる。厳密には適応外使用となるが、重症患者を非挿管下に鎮静し安静を保てることはデクスメデトミジンの最大の長所である。

(3) 全身麻酔の補助

全身麻酔の補助薬として使用すると薬物相互作用により麻酔薬の必要量が軽減するとともに²⁾、循環動態が安定する^{2,3)}。また覚醒時の振戦を抑制し⁴⁾、せん妄の発現を防止⁵⁾できる利点がある。

(4) 局所麻酔下における非挿管での手術および処置時の鎮静

①局所麻酔下で脳外科手術を行う意識下開頭術

患者の認知機能の維持とともに、呼吸抑制が軽微な鎮静が求められ、デクスメデトミジンのよい適応である⁶⁾。

②区域麻酔下での非挿管手術および処置

同様の理由で、安全で質の高い鎮静を実現できる⁷⁾。

③意識下の気管支内視鏡による気管挿管

デクスメデトミジンを用いた鎮静は有効であり⁸⁻¹⁰⁾、ミダゾラム⁹⁾やプロポフォール¹⁰⁾と比較しても気道の開通や患者の忍容がより良好であった。

(5) 検査時の鎮静

①安静を必要とするCT やMRI、脳波などの検査の鎮静薬として呼吸抑制が軽微なため安全である¹¹⁾。

②デクスメデトミジン投与下の脳波は生理的睡眠の状態と同様であり、他の鎮静薬のように痙攣脳波を抑制することがないので脳波検査の鎮静に適している。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

デクスメデトミジンは呼吸系については安全な薬物であるが、循環器系に関しては副作用が高頻度に発現するので注意を要す。

(2) 禁忌

デクスメデトミジンに対して過敏症の既往がある患者は禁忌とされているが、いまだ過敏症の報告はない。

(3) 副作用

①血圧低下

循環血流量が過小な症例、交感神経緊張状態の症例では著しい血圧低下を発現する危険性が高いので投与の可否を慎重に検討する。

②徐脈

洞性徐脈を発現する薬理作用がある。カルシウム拮抗薬、ジギタリス製剤、 β 遮断薬などと併用すると相互作用によって著しい徐脈となることがある。

③冠動脈攣縮

東洋人に多い冠動脈攣縮性狭心症を誘発する可能性がある。本症の診断がなされている患者には、発作誘発の危険性を上回る必要性がない限り投与を見合わせる。

(4) 小児領域に関する注意点

①呼吸抑制が少ないという点で、デクスメデトミジンは小児患者にとって理想の鎮静薬であるが、小児患者(特に新生児や乳幼児)における薬物動態・安全性が確立されているわけではない。

②鎮静時の脳波が自然入眠の脳波に近く、覚醒時興奮や嘔気・嘔吐が少ないことも特徴である¹⁴⁾。

③小児では、添付文書に従った投与量では鎮静効果が不十分であることが多く、検査や処置のために体動を完全に抑制する必要がある場合、単剤使用であれば $1\sim 3\mu\text{g}/\text{kg}$ の初期負荷投与と、 $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 程度の持続投与量が必要との報告もある^{15,16)}。侵襲的な処置に対して使用する場合、単剤では十分な鎮静深度が得られないことがあり、必要に応じてケタラルールやフェンタニル、ミダゾラムなどを併用するが、多剤併用の鎮静は呼吸抑制のリスク因子であり、気道管理に注意が必要である。

④単剤では呼吸抑制が少なく、低酸素血症の報告は少ないが、多くの報告で酸素投与がなされていることを認識しておく必要がある。

⑤特に乳児において高容量の持続投与やボラス投与により高血圧が生じるとの報告がある¹⁷⁾。心機能に問題のない症例では循環動態の変化に対し治療の介入を必要とすることは少ないが、心機能が低下している症例や循環動態の不安定な症例に使用する場合は厳重なモニタリング下に慎重に使用すべきである¹⁸⁾。

⑥心臓手術の術後にデクスメデトミジンを使用することで頻脈性不整脈の発生が減少し、循環管理に有用であったとする報告もある¹⁹⁾。

⑦小児においてデクスメデトミジンは洞房結節や房室結節の機能を抑制するため徐脈を生じるとの報告がある²⁰⁾。小児の発作性上室性頻拍に対する経皮的カテーテル心筋焼灼術において電気生理学検査や治療への影響はないが、イソプロテレノールの投与の頻度が増加したとの報告もあり²¹⁾、注意が必要である。

⑧投与中止後に離脱症状を認めることが報告されている¹⁸⁾。投与中止後にあらわれる副作用は、興奮、高血圧が最も多く、嘔吐、下痢、

痙攣などの報告もあり、投与中止後も継続して経過観察を行う必要がある。

5) 参考文献

- 1) Shehabi Y, Ruettimann U, Adamson H, et al : Dexmedetomidine infusion for more than 24 hours in critically ill patients : sedative and cardiovascular effects. *Intensive Care Med* 2004 ; 30 : 2188-2196
- 2) Soliman RN, Hassan AR, Rashwan AM, et al : Prospective, randomized controlled study to assess the role of dexmedetomidine in patients with supratentorial tumors undergoing craniotomy under general anesthesia. *Middle East Asia Anesthesiol* 2011 ;21 : 325-334
- 3) Tanskanen PE, Kytta JV, Randell TT, et al : Dexmedetomidine as an anaesthetic adjuvant in patients undergoing intracranial tumor surgery : a double-blind, randomized and placebo-controlled study. *Br J Anaesth* 2006 ; 97 : 658-665
- 4) Elvan EG, Oc B, Karabulut E, et al : Dexmedetomidine and postoperative shivering in patients undergoing elective abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2008 ; 25 : 357-364
- 5) Shukry M, Clyde MC, Kalarickal P, et al : Does dexmedetomidine prevent emergence delirium in children after sevoflurane-based general anesthesia? *Pediatr Anesth* 2005 ; 15 : 1098-1104
- 6) Ard Jr JK, Bekker AY, Doyle WK : Dexmedetomidine in awake craniotomy : a technical note. *Surg Neurol* 2005 ; 63 : 114-117
- 7) Abdalla MIM, Mansouri FA, Bener A : Dexmedetomidine during local anesthesia. *J Anesth* 2006 ; 20 : 54-56
- 8) Bergese SD, Candiotti KA, Bokesch PM, et al : A phase IIIb, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study evaluating the safety and efficacy of dexmedetomidine for sedation during awake fiberoptic intubation. *Am J Anesth* 2010 ; 17 : 586-595
- 9) Bergese SD, Bender SP, McSweeney TD, et al : A comparative study of dexmedetomidine with midazolam and midazolam alone for sedation during elective awake fiberoptic intubation. *J Clin Anesth* 2010 ; 22 : 35-40
- 10) Tsai CJ, Chu KS, Chen TI, et al : A comparison of the effectiveness of dexmedetomidine versus propofol target-controlled infusion for sedation during fiberoptic nasotracheal intubation. *Anaesthesia* 2010 ; 65 : 254-259
- 11) Koroglu A, Teksan H, Sagir O, et al : A comparison of the sedative, hemodynamic, and respiratory effects of dexmedetomidine and propofol in children undergoing resonance imaging. *Anesth Analg* 2006 ; 103 : 63-67
- 12) Berkenbosch JW, Wankum PC, Tobias JD : Prospective evaluation of dexmedetomidine for noninvasive procedural sedation in children. *Pediatr Crit Care Med* 2005 ; 6 : 435-439
- 13) Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al : Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009 ; 301 : 489-499
- 14) Mason KP, O'Mahony E, Zurkowski D, et al : Effects of dexmedetomidine sedation on the EEG in children. *Paediatr Anaesth* 2009 ; 19 : 1175-1183
- 15) Mason KP, Prescilla R, Fontaine PJ, et al : Pediatric CT sedation: comparison of dexmedetomidine and pentobarbital. *Am J Roentgenol* 2011 ; 196 : W194-W198
- 16) Mason KP, Fontaine PJ, Robinson F, et al : Pediatric sedation in a community hospital-based outpatient MRI center. *Am J Roentgenol* 2012 ; 198 : 448-452
- 17) Petroz, G. C., Sikich, N., James, M., et al : A phase I, two-center study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine in children. *Anesthesiology* 2006; 105: 1098-110
- 18) Carney L, Kendrick J, Carr R : Safety and Effectiveness of Dexmedetomidine in the Pediatric Intensive Care Unit (SAD-PICU). *Can J Hosp Pharm* 2013 ; 66 : 21-27
- 19) Chrysostomou C, Sanchez-de-Toledo J, Wearden P, et al : Perioperative use of dexmedetomidine is associated with decreased incidence of ventricular and supraventricular tachyarrhythmias after congenital cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2011 ; 92 : 964-972
- 20) Hammer, G. B., Drover, D. R., Cao, H., et al : The effects of dexmedetomidine on cardiac electrophysiology in children. *Anesth Analg* 2008; 106: 79-83
- 21) Tirotta, C. F., Nguyen, T., Fishberger, S, et al : Dexmedetomidine use in patients undergoing electrophysiological study for supraventricular tachyarrhythmias. *Paediatr Anaesth* 2017; 1: 45-51

デスフルラン desflurane

●IV 吸入麻酔薬の「デスフルラン」の頁へ ●IX 産科麻酔薬の「デスフルラン」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序

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

(2) 薬効

①麻酔作用

健常成人及び手術患者で麻酔の導入及び覚醒は非常に速やかである。麻酔深度は容易に調節できる。最小肺泡濃度(MAC)は純酸素併用下で9カ月で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 PaCO_2 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、7~13 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以下のアドレナリン投与では心室性不整脈を有意に誘発しない。またQTc間隔延長作用は他の揮発性吸入麻酔薬と同様である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CYP2E1により代謝される。デスフルランが体内で代謝されている唯一の根拠は、尿中トリフルオロ酢酸濃度の測定であるが、イソフルランの約1/50から1/10しか代謝されない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。

(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) 小児

本邦では添付文書において「小児などを対象とした国内臨床試験は実施していない」との記載がある。海外ではいくつか小児での使用に関する臨床研究が報告されている。Taylorらは1カ月から12歳までの小児66名を対象にデスフルランを使用した緩徐導入を評価している。年齢別に検討しているが、どの年齢層においても導入時の気道合併症は多かった。その内訳として、息こらえが約50%、咳嗽反射が約35%、喉頭痙攣が約30%の症例に認められた。気管支痙攣は1例もなかった²²⁾。要因は気道刺激性の強さと考えられる。成人と同様に緩徐導入には適さない。

小児でのデスフルランのMACは高く、年齢とともに低下する。新生児、乳児では10%、4歳で8.6%となっている(添付文書、社内資料)。またハロタン、セボフルランと比較すると覚醒時興奮の頻度は高い可能性がある²³⁾。5-15歳の小児を対象としてセボフルラン麻酔と比

較した研究では、覚醒に要する時間はデスフルラン群で短かった²⁴⁾。

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
- 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
- 6) Owczuk R, Wujtewicz MA, Sawicka W, et al : The influence of desflurane on QTc interval. *Anesth Analg* 2005 ; 101 : 419-422
- 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
- 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
- 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
- 10) 手術患者を対象とした BLM-240 の安全性及び薬物動態の検討(第 I/II 相臨床試験)(国内試験 001, バクスター株式会社社内資料)
- 11) Preckel B, Bolten J : Pharmacology of modern volatile anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005 ; 19 : 331-348
- 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) 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 19) Rampil IJ, Lockhart SH, Zwass MS, et al : Clinical characteristics of desflurane in surgical patients: minimum alveolar concentration. *Anesthesiology* 1991 ; 74 : 429-433
- 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
- 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
- 22) Taylor RH, Lerman J: Induction, Maintenance, and recovery characteristics of desflurane in infants and children. *Can J Anaesth* 1992; 39: 6-13
- 23) Welborn LG, Hannallah RS, Norden JM, et al: Comparison of emergence and recovery characteristics of sevoflurane, desflurane, and halothane in pediatric ambulatory patients. *Anesth Analg* 1996; 83: 917-20
- 24) Isik Y, Goksu S, Kocoglu H, et al: Low flow desflurane and sevoflurane anaesthesia in children. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 60-4

ドロペリドール droperidol

[●Ⅲ 静脈関連薬の「ドロペリドール」の頁へ](#)[●Ⅸ 産科麻酔薬の「ドロペリドール」の頁へ](#) [●Ⅺ その他の「ドロペリドール」の頁へ](#)

1) 薬理作用^{1,2)}

(1) 作用機序

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

(2) 薬効

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

(3) 薬物動態

①吸収

筋注または静注後、ドロペリドールの作用は3～10分以内にあらわれるが、作用がピークに達するのは30分以降である。単回の筋注または静注では、鎮静作用は2～4時間持続し、意識レベルの軽度の変化は12時間後まで持続することがある。

②分布

平衡時分布容積V_{dss}は、成人1.5L/kg、小児0.58L/kg。人体中の分布は完全には明らかになっていない。血液脳関門を通過し、脳脊髄液にも分布する。胎盤も通過するとされるが、データは不十分である。乳汁中へのドロペリドールの分布も不明である。

③排泄

ドロペリドールの代謝経路は完全に解明されていないが、肝臓で代謝される。ドロペリドールとその代謝物は尿と糞中に排泄される。投与量の約10%は未変化のまま尿中に排泄される。

a) 分布半減期

ドロペリドールは二相性の分布を示す。早い初期分布相の半減期は 1.4 ± 0.5 分、遅い初期分布相の半減期は 14.3 ± 6.5 分である。

b) 排泄半減期

成人で 134 ± 13 分であり、加齢によって延長する可能性がある。小児では 101.5 ± 26.4 分である。

2) 適応

(1) 制吐作用

周術期の嘔気・嘔吐に対して、他の代替薬が無効の場合、あるいは副作用のために代替薬が使えない場合に限り使用する。ドロペリドールの使用量は2.5mgを超えない。術後嘔気嘔吐ハイリスク群ではデキサメタゾン8mgと併用する⁶⁾。

(2) 硬膜外微量オピオイド注入の際の嘔気・嘔吐の予防

ドロペリドールは用量依存性にQT延長を引き起こし、トルサード・ド・ポアンツ(torsades de pointes: TdP)のような重篤な不整脈を引き起こす可能性がある。米国食品医薬品局(FDA)は2001年12月に、2.5mgを超えるドロペリドールの使用に関して警告文を発出し、ドロペリドールの適応を制吐薬のみに限定した⁷⁻¹⁰⁾。

(3) フェンタニルクエン酸塩(フェンタニル)との併用によるニューロレプト麻酔

(4) 麻酔前投薬

(5) 全身麻酔の導入や維持の補助

(6) 局所麻酔時の補助

3) 用法

以下の投与量は成人量である。小児に関しては交感神経の発達が未熟であり血圧がより低下しやすい。錐体外路症状の出現が多いとい

った副作用の面で、その用量を減量する必要があるかもしれない¹⁾。

(1) 術後嘔気・嘔吐の予防

術後嘔気・嘔吐の予防には0.007～0.02mg/kgを静注する。

(2) 麻酔前投薬

麻酔開始30～60分前に0.05～0.1mg/kgを筋注する。

(3) ニューロレプト麻酔

ニューロレプト麻酔の導入には、ドロペリドール0.25～0.5mg/kgをフェンタニル5～10μg/kgとともに緩徐に点滴静注する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①本薬の使用に関しては、一般の全身麻酔薬と同様、必ず気道確保、呼吸管理等の蘇生設備の完備された場所で、麻酔科医の管理の下に使用すること。

②麻酔を行う際にはあらかじめ絶食させておくこと。

③麻酔中は気道に注意して呼吸・循環に対する観察を怠らないこと。

④小児の使用に関しては少量ずつ効果を見ながら投与すること。

(2) 禁忌

①ドロペリドールの成分に過敏症の既往歴のある患者

②痙攣発作の既往歴のある患者

痙攣を誘発することがある。

③外来患者

麻酔前後の管理が行き届かない。

④重篤な心疾患を有する患者

重篤な副作用を生じる可能性がある。

⑤QT延長症候群のある患者(QTcの正常値は男性で430msec未満、女性で450msec未満)。

⑥2歳以下の乳児・小児

小児を対象とした臨床試験がなく、添付文書上は禁忌あつかいとなっている。海外では2歳以下の斜視手術のPONV予防に使用した研究もある。

(3) 副作用

①循環系

a) QT時間を延長し、致命的な心室性不整脈であるtorsades de pointesを惹起する可能性がある。したがってQT時間の延長の可能性のある鬱血性心不全、徐脈、利尿剤投与、心筋肥大、低カリウム血症、低マグネシウムの症例、QT時間を延長させるような薬物の投与中はドロペリドールの使用にはきわめて慎重でなくてはならない。すなわち、抗不整脈薬、抗ヒスタミン薬、カルシウムチャネル拮抗薬等とドロペリドールの併用は避ける。

b) 投与に際しては心電図モニターを行う。小児に関しても投与後30分間QT延長を認めたという報告があり、投与後は慎重にモニターを行う。

c) ドロペリドールのα受容体遮断作用により、低血圧と頻脈をきたすことがある。この場合は適切な輸液を行い、必要があれば昇圧薬の投与を行う。

d) 起立性低血圧の報告があり、体位変換の際には注意が必要である。

e) 褐色細胞腫の患者に投与すると、異常な高血圧と頻脈をきたすことがある。

②呼吸系

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

③神経系

a) パーキンソン病など錐体外路系疾患の患者では錐体外路症状等の副作用が発現しやすい。また中枢神経抑制薬(バルビタール、向精神薬、オピオイド等)を投与されている場合には相互作用により中枢神経抑制作用が増強される。間代性痙攣があらわれることがある。この場合、投与を中止しなければならない。

b) まれに意識混濁、昏睡、筋硬直、体温上昇、CPKの上昇を伴う悪性症候群が発現する。この場合には投与中止し、ダントロレン投与などの適切な治療を行う。

5) 参考文献

1) AHFS Drug Information 2002 : American Society of Health-System Pharmacies 2002 ; 28 : 2419-2421 (添付文書集)

2) Drug Information for the Health Care Professional : 22nd Edition, Micromedex 2002 : 1297-1300 (添付文書集)

-
- 3) Santos A, Datta S : Prophylactic use of droperidol for control of nausea and vomiting during spinal anesthesia for cesarean section. Anesth Analg 1984 ; 63 : 85-87 1
2
- 4) Sanansilp V, Areewatana S, Tonsukchai N : Droperidol and the side effects of epidural morphine after cesarean section. Anesth Analg 1998 ; 86 : 532-537 3
4
- 5) Apfel CC, Cakmakaya OS, Frings G, et al : Droperidol has comparable clinical efficacy against both nausea and vomiting. Br J Anaesth 2009 ; 103 : 359-363 5
6
- 6) Kasagi Y, Hayashida M, Sugawara Y, et al : Antiemetic effect of naloxone in combination with dexamethasone and droperidol in patients undergoing laparoscopic gynecological surgery. J Anesth 2013 ; 27 : 879-884 7
8
- 7) Remich SA, Kilborn MJ, Woosley RL : The role of internet-based registries in tandem with genetic screening for the study of drug-induced arrhythmias. Curr Ther Res Clin Exp 2001 ; 62 : 787-795 9
10
- 8) Stuth EA, Stucke AG, Cava JR, et al : Droperidol for perioperative sedation causes a transient prolongation of the QTc time in children under volatile anesthesia. Paediatr Anaesth 2004 ; 14 : 831-837 11
12
- 9) Gan TJ, White PF, Scuderi PE, et al : FDA “Black Box” warning regarding use of droperidol for postoperative nausea and vomiting : Is it justified? Anesthesiology 2002 ; 97 : 287-289 13
14
- 10) White PF : Droperidol : A cost-effective antiemetic for over thirty years. Anesth Analg 2002 ; 95 : 789-790 15
- 11) SW, Beatie CD, Keyes MA, et al : Effects of droperidol dosage on postoperative emetic symptoms following pediatric strabismus surgery. J Clin Anesth 2004; 16: 34-9 16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51

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

●Ⅲ 静脈関連薬の「バルビツール酸」の頁へ

●Ⅷ 産科麻酔薬の「バルビツール酸」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序^{1,2)}

チオペンタールやチアミラルを含むバルビツール酸は、GABA受容体サブタイプの1つであるGABA_A受容体と結合し、GABA作用の増強により、あるいは単独でCl⁻チャネルを開く。Cl⁻チャネル開口は細胞膜過分極によるシナプス後抑制を起こし鎮静・催眠作用を惹起する。グルタミン酸、アセチルコリンなどの興奮性神経伝達物質によるシナプス伝達抑制作用も報告されている。

(2) 薬効^{1,3)}

チオペンタールは上記作用機序による鎮静・催眠作用のほか、用量依存性に脳代謝を抑制する。脳波が等電位(平坦脳波)になると、さらに投与量を増加してもそれ以上の脳代謝減少(正常の50%)は起こらない。脳代謝の減少に伴い脳血流量と頭蓋内圧が低下する。平均動脈圧より頭蓋内圧が相対的に低下するため脳灌流圧は維持される。

(3) 薬物動態^{1,2)}

チオペンタール3~5mg/kgのボラス投与後、15~20分で覚醒するが、このとき投与量の18%しか代謝されていない(プロポフォールは70%)。血中濃度の変化は特に心拍出量に依存するが、年齢、体重にも影響される。通常量のボラス投与後の血中濃度の低下は主に再分布による。クリアランスはプロポフォールと比べて少ない。0.3mg/kg/minを超える速度の持続投与により末梢組織は飽和し、血中濃度は増加を続ける。肝臓で代謝され、尿あるいは胆汁から排泄される。

(4) 小児領域における薬物動態

- ①健康な小児患者(5カ月~13歳)でのチオペンタール単回投与後の初期分布相における薬物動態パラメータは、成人患者と有意差がないことが報告されている。血中での遊離チオペンタール分画の割合についてもほぼ成人患者と同じである。
- ②小児患者では排泄半減期が6.1時間(24例)と成人患者の約半分であり、クリアランスも成人の2倍である。
- ③新生児での薬物動態は不明の点が多いが、新生児では成人に比して、遊離チオペンタール分画の割合が多いことが報告されている。

2) 適応(チオペンタールナトリウム、チアミラルナトリウム)

(1) 全身麻酔の導入

(2) 検査時鎮静

(3) けいれん重積症に対する治療

3) 用法

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

(1) 全身麻酔の導入

一般に小児患者では成人患者に比して大量のチオペンタールが必要である^{4,5)}。

①1歳以上の健康な小児に対しては5~6mg/kgのチオペンタール静注により、迅速に麻酔導入ができる^{4,6)}。

②乳児では7~8mg/kgが必要な場合がある⁴⁾。

③生後2週間以内の新生児での50%有効量は3.4mg/kgと報告されている⁷⁾。

④前投薬としてオピオイドや鎮静薬を投与されている場合には、導入に必要なチオペンタールは減少する⁸⁾。

(2) 検査時鎮静

注腸または静注で用いられる。鎮痛作用はないので、疼痛を伴う処置を行う際には局所麻酔薬などの併用を考慮する。

①注腸^{9,12)}

チオペンタールを10%溶液として、20~50mg/kgを注腸投与する。投与後15分程度で入眠し、30分から1時間程度持続する。

②静注¹³⁻¹⁵⁾

MRI検査などのための鎮静目的で静注が行われる。初回投与量は2~3mg/kgとし、鎮静度を見ながら1mg/kgずつ追加投与する。

(3) けいれん重積発作の治療¹⁶⁾

難治性けいれん重積状態に対して、バルビツレートでの昏睡療法は有用である。発作活動がコントロールされていると考えられるレベルである脳波のバーストサブプレッションを治療目標とする。

①チオペンタール

a) 急速静注による導入

1mg/kg/min以下の速度で2~7mg/kg、または3mg/kgを2分間隔で2回静注。引き続き持続静注。

b) 持続静注

パーストサプレッションを目標に、1mg/kg/hrで開始、2分毎に1mg/kg/hrずつ最大15mg/kg/hrまで増量する。または0.5～5mg/kg/hrで持続静注を行い、持続静注中の再発(breakthrough seizure)には1～2mg/kgのボース追加投与を行い、12時間おきに0.5～1mg/kg/hrずつ増量する。パーストサプレッションは12～48時間維持する。	1
②チアミラル	2
a) 急速静注による導入	3
4～5mg/kg、引き続き持続静注。	4
b) 持続静注	5
1mg/kg/hrで開始し、パーストサプレッションを目標に最大10mg/kg/hrまで増量する。	6
4) 注意点	7
(1) 基本的注意点	8
①静注以外の投与経路	9
a) 直腸内注入	10
1990年以降のいくつかの論文でも小児に対する検査や処置の麻酔法として報告されている。	11
b) 筋注	12
注射用チオペンタールナトリウムならびにチアミナールナトリウムはアルカリ性が強く、血管外や動脈内に注入されるときわめて刺激性が強い ²⁾ 。添付文書の用法にある筋注による危険・便益比はきわめて高いものと考えられる。	13
②動脈内への誤注入	14
チオペンタール2.5%水溶液のpHは10.5である。動脈内に誤って注入された場合、チアノーゼなどの皮膚色調変化、浮腫、壊疽などを起こす。局所麻酔薬の注入や星状神経節ブロックなど、患肢の血行改善のためのいくつかの治療法が提唱されているが、確立された治療法はない ¹⁷⁾ 。	15
③他の鎮痛薬、鎮静薬などを併用している患者ではチオペンタールの作用が増強される場合があるので投与量を減らす。	16
(2) 禁忌	17
①急性間歇性ポルフィリン症	18
チオペンタールを含むバルビツール酸が δ -アミノレブリン酸合成酵素を誘導する。急性間歇性ポルフィリン症を増悪し発作を誘発する可能性がある ¹⁾ 。	19
②重症気管支喘息の患者	20
無作為化比較試験によりチオペンタールによる気管挿管後の喘鳴発生率や気道抵抗は、プロポフォールより有意に高い ¹⁸⁻²⁰⁾ 。	21
③ショックまたは大量出血による循環不全、重症心不全	22
④アジソン病の患者	23
⑤バルビツール酸系薬物に対する過敏症の患者	24
(3) 小児領域における注意点	25
①乳児では、全身麻酔の導入に必要なチオペンタールの量には個人差が大きいことが報告されている ⁴⁾ 。	26
②広範囲熱傷の既往のある学童期小児患者では、チオペンタールでの麻酔導入必要量が増加している場合がある ²¹⁾ 。	27
③小児の基本的蘇生措置に精通した医師の監視下にて使用する。蘇生措置に必要な気道確保器具、救急薬品などはあらかじめ用意しておく。	28
④チオペンタールの投与により呼吸抑制、循環抑制があらわれることがあるので、呼吸および循環動態の連続的な観察が行える状況においてのみ使用する。具体的には心電図モニタ、パルスオキシメータ、血圧計その他適切な方法でモニタリングを行うべきである。観察は患者が完全に回復するまで行う。	29
⑤原則として投与前には絶飲食時間をとる。小児における適切な絶飲食時間とは、軽食および粉ミルク6時間、母乳4時間、飲水2時間が目安である ²²⁾ 。	30
5) 参考文献	31
1) Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, et al : Chapter 10 – Intravenous nonopioid anesthetics. In Miller RD (ed); Anesthesia, Vol. 1, 6 th ed., Churchill Livingstone, Philadelphia, 2004, pp.317-378	32
2) Harrison NL, Sear JW : Chaper 24 – Intravenous anesthetics: barbiturates, etomidate, propofol, ketamine, and steroids. In Evers AS, Maze M (eds); Anesthetic Pharmacology, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2004, pp.395-416	33
3) Fragen RJ, Avram MJ : Chapter 8 – Barbiturates. In Miller RD (ed); Anesthesia, Vol. 1, 5th ed., Churchill Livingstone, Philadelphia, 1999, pp.209-227	34
4) Jonmarker C, Westrin P, Larsson S, et al : Thiopental requirements for induction of anesthesia in children. Anesthesiology 1987 ; 67 : 104-107	35

5) Brett CM, Fisher DM : Thiopental dose-response relations in unpremedicated infants, children, and adults. Anesth Analg 1987 ; 66 : 1024-1027	1
6) Cote CJ, Goudsouzian NG, Liu LM, et al : The dose response of intravenous thiopental for the induction of general anesthesia in unpremedicated children. Anesthesiology 1981 ; 55 : 703-705	2
7) Westrin P, Jonmarker C, Werner O : Thiopental requirements for induction of anesthesia in neonates and in infants one to six months of age. Anesthesiology 1989 ; 71 : 344-346	3
8) Duncan BB, Zaimi F, Newman GB, et al : Effect of premedication on the induction dose of thiopentone in children. Anaesthesia 1984 ; 39 : 426-428	4
9) Nguyen MT, Greenberg SB, Fitzhugh KR, et al : Pediatric imaging : sedation with an injection formulation modified for rectal administration. Radiology 2001 ; 221 : 760-762	5
10) Okutan V, Lenk MK, Sarici SU, et al : Efficacy and safety of rectal thiopental sedation in outpatient echocardiographic examination of children. Acta Paediatr 2000 ; 89 : 1340-1343	6
11) Alp H, Guler I, Orbak Z, et al : Efficacy and safety of rectal thiopental : sedation for children undergoing computed tomography and magnetic resonance imaging. Pediatr Int 1999 ; 41 : 538-541	7
12) Beekman RP, Hoorntje TM, Beek FJ, et al : Sedation for children undergoing magnetic resonance imaging : efficacy and safety of rectal thiopental. Eur J Pediatr 1996 ; 155 : 820-2	8
13) Irie S, Hirai K, Kano K, et al. Efficacy and safety of intravenous thiamylal in pediatric procedural sedation for magnetic resonance imaging. Brain Dev 2020; 42: 477-483	9
14) Ustun YB, Atalay YO, Koksall E, et al. Thiopental versus ketofol in paediatric sedation for magnetic resonance imaging: A randomized trial. J Pak Med Assoc 2017; 67: 247-251	10
15) Atalay YO, Leman T, Tobias JD. Efficacy and safety of intravenous thiopental for sedation during magnetic resonance imaging in pediatric patients: A retrospective analysis. Saudi J Anaesth 2017; 11: 185-189	11
16) 小児けいれん重積治療ガイドライン策定ワーキンググループ：小児けいれん重積治療ガイドライン2017；日本小児神経学会。47-49.	12
17) Ghouri AF, Mading W, Prabaker K : Accidental intraarterial drug injections via intravascular catheters placed on the dorsum of the hand. Anesth Analg 2002 ; 95 : 487-491	13
18) Pizov R, Brown RH, Weiss YS, et al : Wheezing during induction of general anesthesia in patients with and without asthma. A randomized, blinded trial. Anesthesiology 1995 ; 82 : 1111-1116	14
19) Eames WO, Rooke GA, Wu RS, et al : Comparison of the effects of etomidate, propofol, and thiopental on respiratory resistance after tracheal intubation. Anesthesiology 1996 ; 84 : 1307-1311	15
20) Wu RS, Wu KC, Sum DC, et al : Comparative effects of thiopentone and propofol on respiratory resistance after tracheal intubation. Br J Anaesth 1996 ; 77 : 735-738	16
21) Cote CJ, Petkau AJ : Thiopental requirements may be increased in children reanesthetized at least one year after recovery from extensive thermal injury. Anesth Analg 1985 ; 64 : 1156-1160	17
22) 術前絶食ガイドライン。公益社団法人日本麻酔科学会。2012；1-6.	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

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

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

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

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

1) 薬理作用

(1) 作用機序

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

(2) 薬効

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

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

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

(3) 薬物動態

静注した場合、術後鎮痛に必要なフェンタニルの血中濃度は0.6～3ng/mLで、手術中の鎮痛に必要な濃度は3～10ng/mLである。呼吸抑制が生じる血中濃度は、0.7ng/mL以上であるが、血中濃度が0.6～2.0ng/mLでは臨床的に問題となるような呼吸抑制は生じない^{4,5)}。最大鎮痛効果を生じるまでの時間が短く、静注した場合、最大鎮痛効果を生じるまでの時間は、モルヒネが約15分であるのに対し、フェンタニルは約5分である⁴⁾。

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

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

年齢に関係した薬物動態の差は、代謝酵素の活性や肝血流量の変化、腹圧、体脂肪の割合により影響を受ける¹⁾。新生児のクリアランスは成人の70～80%であり、乳児や小児(2～11歳)では新生児と比較してクリアランスは高い。先天性心疾患の患者では、肝血流量とCYP450活性が減少しているためクリアランスは減少する。

乳児(6.5±2.8カ月)、小児(2.7±2.8歳)、成人(33.1±8.3歳)を対象にフェンタニルの単回投与した結果では、4時間後までの血中濃度は乳児で最も低く、小児、成人の順に高い血中濃度を示した(文献 Singleton MA Can J Anaesth 1987;34:152)。また早期産児は正期産児よりも薬理効果が強く発現する可能性が高い。

呼吸抑制に関しては、年齢に関係してその感受性が異なることが報告されている。新生児では呼吸抑制が遷延するを経験する。しかし、3カ月以上の乳児で～大きいことはなかった¹⁰⁾。

2) 適応

●フェンタニルクエン酸塩(フェンタニル注射液)に関して

(1) 全身麻酔における鎮痛

(2) 局所麻酔における鎮痛の補助

(3) 激しい疼痛(術後疼痛、癌性疼痛など)に対する鎮痛

●フェンタニル貼付剤に関して

非オピオイド鎮痛薬及び弱オピオイド鎮痛薬による治療が困難な

(1) 中等度から高度な痛みを伴う各種癌性痛における鎮痛

(2) 中等度から高度の慢性痛における鎮痛

2014年3月現在、デュロテップ®MTパッチとワンデュロ®パッチのみに適応がある。

●フェンタニルバツカル錠、舌下錠に関して

強オピオイド鎮痛薬を定時投与中の癌患者における突出痛の鎮痛

3) 使用法(フェンタニル注射液について)

(1) 全身麻酔における鎮痛

従来は、神経遮断薬のドロペリドールと併用してニューロレプト麻酔(NLA)に用いられることが多かったが、近年では、気管挿管による血圧の上昇や心拍数の増加を予防するために、麻酔導入時にチオペンタールやプロポフォールなどの静脈麻酔薬とともに用いられたり¹¹⁾、イソフルランやセボフルランなどの吸入麻酔薬による全身麻酔に併用されたり、プロポフォールによる完全静脈麻酔における鎮痛薬として使用されることが多い。フェンタニルの血中濃度が1ng/mLの場合、イソフルランの最小肺泡濃度(MAC；EC50 に相当)が1.2%から0.73%へと39%減少する¹²⁾。

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

(2) 局所麻酔における鎮痛の補助

1~3μg/kgを静注する¹³⁾。

(3) 激しい疼痛(術後疼痛、癌性疼痛など)に対する鎮痛

静注と硬膜外投与の鎮痛効果の差については、議論のあるところである。

① 静注

a) 術後痛

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

b) 癌性疼痛

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

② 硬膜外投与

a) 術後痛

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

b) PCA による鎮痛を行う場合

0.5~1μg/kg/hrで持続投与を行い、適宜20~25μgの単回投与を行う⁵⁾。

③ 脊髄くも膜下投与

5~25μgを単回投与する¹³⁾。

(4) 小児領域における使用法

従来、本邦では乳児、小児への使用は禁忌であったが、これまでの国内外での知見^{17,18)}と国内での医師主導治験により、小児への投与が追加承認され、添付文書が改訂された^{19,20)}。ただし、添付文書中の重要な基本的注意に記載されているように、「必ず気道確保、呼吸管理等の蘇生設備の完備された場所で、厳重な管理の下に使用すること。特に全身麻酔時は麻酔医の管理の下で使用する」と^{1,19)}という注意事項の範囲で行い、一般病棟における鎮痛目的等で安易に使用すべきではない。

呼吸抑制に対するモニタリングは必須である。麻酔覚醒後の鎮痛薬として1μg/kgの少量投与でも、呼吸抑制がみられることがある。

投与後は呼吸パターン、胸郭の動きの観察を怠ってはいけない²¹⁾。

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

① 全身麻酔の導入時

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

② 全身麻酔の維持

1~5μg/kgを間欠的に静注するか、またはブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。

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

1~4μg/kgでは小児における気管挿管時の血行動態の反応を減少し、人工呼吸中のストレスを軽減する。1.5~3μg/kgは短く簡単な外

科手技に用いられるが、呼吸抑制がみられる。5 μ g/kgでは大きな外科的刺激に対しても鎮痛効果があり、効果が4～6時間継続する。

③術後疼痛

1～2 μ g/kgを緩徐に静注後、1～2 μ g/kg/hrで点滴静注する。呼吸のモニタリングを十分に行える体制が必要である。低出生体重児、新生児および乳児に自発呼吸下で投与する場合は、呼吸抑制を起こしやすいので低用量から開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること¹⁹⁾。

※以下は、癌性疼痛や非癌性疼痛の除痛においてよく用いられる投与方法である。詳細は、「Ⅺ ペイン 3. オピオイド・オピオイド拮抗薬」のフェンタニルクエン酸塩(貼付剤・バツカル錠・舌下錠を含む)の頁を参照のこと。

(5) 貼付剤による鎮痛

(6) バツカル錠、舌下錠による鎮痛

4) 注意点

(1) 基本的注意点

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

(2) 禁忌

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

(3) 副作用

①呼吸抑制

強い呼吸抑制を伴うので、術直後にはこの作用が続くことがある。フェンタニルを大量投与した場合には適切な自発呼吸があることを確認し、回復室から退室するときには適切な自発呼吸が維持されていることを確認しておく。術後の呼吸抑制の発生にはナロキソン等のオピオイド拮抗薬は有効であるが、鎮痛作用も拮抗される。なお、過量投与となった場合、症状は一般的にはその薬理学的作用を拡大したものである。呼吸抑制の程度は個々の感受性により、呼吸数低下から無呼吸までである。酸素投与、呼吸補助または人工呼吸管理を行い、拮抗薬で安易に一時的な呼吸回復を図らない。

②徐脈と血圧低下

迷走神経を介する徐脈を起こす。心拍数で心拍出量が規定される新生児では、血圧低下を生じないように抗コリン薬を投与しておくことが重要である。徐脈と洞停止はアトロピンの前投薬がなければ発生するが、アトロピンで拮抗される。血圧低下は心拍数低下の影響から、ときにみられることがあり、輸液により対処する。

③不整脈

頻度はあきらかではないが、期外収縮、アトロピンの前投薬がない場合や、迷走神経刺激作用のある薬物と併用すると心停止を起こすこともある。

④筋硬直と換気困難

静注直後に胸壁筋を含む筋硬直により症状発現することがある。次の方法で予防できる。

- a) 緩徐な注入
- b) ベンゾジアゼピン系薬物の前投薬
- c) 筋弛緩薬の使用と人工呼吸

⑤嘔気・嘔吐

徐脈とともに出現することもある。

⑥眩暈

(4) 依存性

大量のフェンタニルを長期間投与すると乳幼児にも依存性や耐性が生じる。

(5) 他薬との相互作用

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

5) 参考文献

- 1) Bissonnette B, Dalens B : Pediatric anesthesia Principles & Method, New York/Toronto, McGraw-Hill, 2002, pp 259-265
- 2) Birmingham PK, Wheeler M, Suresh S, et al : Patient-Controlled Epidural Analgesia in children : Can they do it? Anesth Analg 2003 ; 96 : 686-691
- 3) Gutstein HB, Akil H : Opioid analgesics. In Hardman JG, Limbird LE (eds) ; Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 10th ed, New York, McGraw-Hill, 2001, pp 569-619, p 1957 (Table)
- 4) Peng PW, Sandler AN : A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. Anesthesiology 1999 ; 90 : 576-599
- 5) 横山和子 : 脊椎麻酔. 診断と治療社 2000, pp 317-336
- 6) Clotz MA, Nahata MC : Clinical uses of fentanyl, sufentanyl and alfentanyl. Clin Phar 1991 ; 10 : 581-593
- 7) Gauntlett IS, Fisher DM, Hertzka RE : Pharmacokinetics of fentanyl in neonatal humans and lambs : Effect of age. Anesthesiology 1989 ; 69 : 683-687
- 8) Singleton MA, Rosen JI, Fisher DM : Plasma concentrations of fentanyl in infants, children and adults. Can Anaesth Soc J 1987 ; 34 : 152 - 155
- 9) Burrows FA : Physiologic dead space, venous admixture, and the arterial to end-tidal carbon dioxide difference in infants and children undergoing cardiac surgery. Anesthesiology 1989 ; 70 : 219 - 225
- 10) Dahlgren N, Messeter K : Treatment of stress response to laryngoscopy and intubation with fentanyl. Anaesthesia 1981 ; 36 : 1022-1026
- 11) MacEwan AI, Smith C, Dyar O, et al : Isoflurane minimum alveolar concentration reduction by fentanyl. Anesthesiology 1993 ; 78 : 864-869
- 12) Bailey PL, Egan TD, Stanley TH : Intravenous opioid anesthetics. In Miller RD (eds) ; Anesthesia, 5th ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, pp 273-376
- 13) Wu CL : Acute postoperative pain. In Miller RD (eds) ; Miller's Anesthesia, 6th ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005, pp 2729-2762
- 14) Soares LGL, Martins M, Uchoa R : Intravenous fentanyl for cancer pain : a "fast titration" protocol for the emergency room. J Pain Symptom Manage 2003 ; 26 : 876-881
- 15) Grond S, Zech D, Lehmann KA, et al : Transdermal fentanyl in the long-term treatment of cancer pain : a prospective study of 50 patients with advanced cancer of the gastrointestinal tract or the head and neck region. Pain 1997 ; 69 : 191-198
- 16) フェンタニル (Sublimaze) 米国添付文書 (Janssen-Cilag Ltd)
- 17) Motoyama EK, Davis PJ. Anesthesia for Infants and Children 6th ed, St Louis, Mosby-Year Book Inc., 1996, pp 170-176
- 18) フェンタニル注射液「三共」添付文書(2007 年 8 月改訂)
- 19) 宮坂勝之 : 医師主導治験とは ; 本邦で最初の医師主導治験(フェンタニルクエン酸塩適応拡大)の経験から. 臨床麻酔 2008 ; 32 : 589-605
- 20) 宮坂勝之, 山下正夫(訳): 小児麻酔マニュアル(改訂第 5 版). 克誠堂出版, 2008, pp 198-204
- 21) Singleton MA, Rosen JI, Fisher DM: Plasma concentrations of fentanyl in infants, children and adults. Can J Anaesth 1987; 34: 152

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

(別名:塩酸ブピバカイン)

[●V 局所麻酔薬の「ブピバカイン塩酸塩水和物」の頁へ](#)[●IX 産科麻酔薬の「ブピバカイン塩酸塩水和物」の頁へ](#)

1) 薬理作用

(1) 作用機序

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

(2) 薬効

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

②循環器系および中枢神経系への作用

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

(3) 薬物動態

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

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

2) 適応

(1) 脊髄くも膜下麻酔

脊麻用0.5%等比重製剤、脊麻用0.5%高比重製剤

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

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

(2) 硬膜外麻酔、仙骨麻酔

0.125%製剤、0.25%製剤、0.5%製剤

(3) 伝達麻酔

0.25%製剤、0.5%製剤

3) 用法

(1) 脊髄くも膜下麻酔

①用量

a) 成人

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

b) 小児

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

②製剤の比重と使用時の体位

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

(2) 硬膜外麻酔(仙骨麻酔)

ブピバカインの最大投与量は、2mg/kgとされる¹⁾。成人では、通常1回に2mg/kgまでを注入する。小児では最大量2.5mg/kgまで、6カ月未満の児では最大量1.25mg/kgまでとする。持続投与する場合は、小児では、0.3mg/kg/hrが開始量で、一時的には0.4mg/kg/hrまで増量可、新生児から2カ月未満の児では、開始量0.1mg/kg/hr、最大量0.2～0.25mg/kg/hrまでとする。小児の覚醒下でのテストドーズ使用は難しいため、血管内注入を判断しやすいエピネフリン添加のテストドーズが安全性を高めると考えられる。長時間作用型の局所麻酔薬としては、小児を対象とした硬膜外麻酔には心毒性の低いロビバカインやレボブピバカインの使用が望ましい。

(3) 伝達麻酔

成人では、上記の硬膜外麻酔(仙骨麻酔)に準ずる。小児では最大量2.5mg/kgまで、6カ月未満の児では最大量1.25mg/kgまでとする。小児の覚醒下でのテストドーズ使用は難しいため、血管内注入を判断しやすいエピネフリン添加のテストドーズが安全性を高めると考えられる。長時間作用型の局所麻酔薬としては、小児を対象とした伝達麻酔には心毒性の低いロピバカインやレボピバカインの使用が望ましい。

4) 注意点

(1) 禁忌

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

(2) 肝機能障害患者

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

(3) 静脈内区域麻酔として使用しない

プピバカインによる局所静脈内麻酔での心停止および死亡症例が報告されている。循環系でプピバカインの血中濃度が中毒量に達したときは、心機能障害、中枢神経系障害を起こす可能性が高く、治療・蘇生が困難な場合がある。

(4) 心毒性

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

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

(5) 中毒

乳児期前半までは血中alpha1-acid glycoprotein濃度が低く、遊離プピバカイン分画が相対的に上昇し、中毒を起こしやすい。

5) 参考文献

- 1) Yaster M : Periatric pain management and sedation handbook, Mosby, St.Louis, 1997, p.65
- 2) Anju Gupta and Usha Saha; Spinal anesthesia in children: A review J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2014 Jan-Mar; 30(1): 10-18
- 3) Kokki; Spinal blocks Paediatr Anaesth. 2012 Jan;22(1):56-64

フルルビプロフェン アキシセチル flurbiprofen axetil

1) 薬理作用

(1) 作用機序

経口薬として用いられているプロピオン酸誘導体フルルビプロフェンのプロドラッグで、フルルビプロフェンをエステル化して脂肪乳剤に封入することで、静注を可能にした薬剤である。したがって薬理活性はフルルビプロフェンアキシセチルがカルボキシエステルアゼにより加水分解されて生じるフルルビプロフェンによる。作用機序は他のプロピオン酸誘導体とはっきりした差はなく、シクロオキシゲナーゼ阻害によるプロスタグランジン合成抑制により消炎鎮痛作用を示す¹⁾。

(2) 薬物動態

健康成人に50mgを単回静注すると、フルルビプロフェンアキシセチルは速やかに加水分解され、5分後には未変化体は認められず、フルルビプロフェンのみが認められる。フルルビプロフェンの血漿中濃度は6.7分後に最高となり(8.9 μ g/mL)、以後約5.8時間の消失半減期で減少する²⁾。単回および連続静注(12時間おきに5回)した場合、尿中の代謝産物のおもなもののはフルルビプロフェンの水酸化体、次いでフルルビプロフェンであり、その大部分が抱合体である²⁾。単回静注すると、遊離型および抱合型が48時間までに尿中に約85%排泄される。さらに12時間おきに5回連続投与すると最終投与後48時間までに累積投与量に対する尿中累積排泄量は約100%であり、蓄積性は認められない²⁾。ヒトでは十分にコントロールされた研究報告はないが、経口投与された類似化合物(フルルビプロフェン)は胎盤を通過することが示されている³⁾。静注されたフルルビプロフェンアキシセチルが、母乳中に分泌されるかは不明であるが、類似化合物(フルルビプロフェン)を3日間に50mgを9回経口投与すると、12人中10人の授乳婦の母乳中濃度は0.05 μ g/mL以下であった。残る2人の母乳中濃度も0.06~0.07 μ g/mLであった⁴⁾。

小児の薬物動態を調べた研究において脳脊髄液中の濃度も測定されている。脳脊髄液中のフルルビプロフェンは血中の約7倍の濃度に達していた¹⁵⁾。

2) 適応

(1) 術後疼痛⁵⁾

(2) 癌性疼痛⁶⁾

3) 使用法

(1) 用法・用量

① ボーラス静注⁵⁻⁷⁾

成人にはフルルビプロフェンアキシセチルとして1回50mgをできるだけゆっくり静注する。必要に応じて12時間ごとに追加する。小児には通常1mg/kgとし、成人量を超さない。

② 点滴静注⁸⁾

成人にはフルルビプロフェンアキシセチルとして1回50mgを生理食塩液100mLに溶解し約30分で滴下する。

③ 持続静注⁹⁾

成人にはフルルビプロフェンアキシセチルとして1回50mgをボーラス静注後、100~200mgを24時間かけて投与する。

④ 手術後の疼痛管理に使用するとき、執刀前に投与する方が有効である¹⁰⁾。

⑤ 麻酔導入時に使用されるプロポフォールによる血管痛の緩和

プロポフォールを静注する前に、成人にはフルルビプロフェンアキシセチルとして1回50mgを当該静脈内に投与し、血管を閉塞することによって2分程度血管内に滞留させる。その後プロポフォールを投与することでプロポフォールによる血管痛を緩和できる¹¹⁾。

(2) 注意

① 痙攣があらわれることがあるので、ニューキノロン系抗菌薬との併用は避けることが望ましい。エノキサシン水和物、ロメフロキサシン、ノルフロキサシン、ブルリフロキサシンとの併用は、禁忌である。ニューキノロン系抗菌薬のGABA阻害作用が併用により増強されるためと考えられる¹²⁾。

② 感染症を不顕性化することがあるので、感染症を合併している患者に対して用いる場合には適切な抗菌薬を併用し、観察を十分に行い慎重に投与すること。

③ 高齢者には副作用の発現に特に注意し、少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

④ 妊婦、産婦、授乳婦等への投与は、胎盤通過性があること³⁾、母乳中に移行することがあること⁴⁾に留意すること。

⑤ 小児等に対する安全性は確立していないが、安全に使用できたとする報告も多数ある⁷⁾。新生児、乳児では使用経験がきわめて少なく安全性は確立していない。

本邦や海外での小児を対象とした研究では、多くが1mg/kg静注投与されている^{13,14)}。0.9mg/kg静注後に薬物動態を検討した試験では3

カ月から13歳の小児27名が対象で、成人の薬物動態と近似していた¹⁵⁾。しかしながらこの研究での1歳未満の小児は全体の1割に満たないため、新生児や乳幼児に対する結果の解釈は慎重に行うべきと思われる。眼科手術を対象にした2-11歳の小児に0.5mg/kgと1mg/kgを比較検討したところ、1mg/kgの方がペインスコアが低かった¹⁶⁾ことも併せると1mg/kgは妥当な投与量と考えられる。

4) 注意点

(1) 禁忌

消化性潰瘍のある患者、重篤な血液の異常のある患者、重篤な肝障害のある患者、重篤な腎障害のある患者、重篤な心機能不全のある患者、重篤な高血圧症のある患者、本薬の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、アスピリン喘息(非ステロイド性消炎鎮痛薬等による喘息発作の誘発)またはその既往歴のある患者、エノキサシン水和物、ロメフロキサシン、ノルフロキサシン、プルリフロキサシンを投与中の患者である。

(2) 副作用

重大なものは、ショック(胸内苦悶、悪寒、冷汗、呼吸困難、四肢痺れ感、血圧低下等)、急性腎不全(乏尿、血尿、尿蛋白、BUN・血中クレアチニン上昇、高カリウム血症等)、ネフローゼ症候群(低アルブミン血症等)、胃腸出血、意識障害、意識喪失等を伴う痙攣が挙げられる。類似化合物(フルルビプロフェン)において、再生不良性貧血、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、剥脱性皮膚炎が報告されている。

5) 参考文献

- 1) Crook D, Collins AJ, Rose AJ : A comparison of the effect of flurbiprofen on prostaglandin synthetase from human rheumatoid synovium and enzymatically active animal tissues. J Pharm Pharmacol 1976 ; 28 : 535
- 2) 東野正男, 小西与志昭, 小嶋 博, 他 : LFP83 単回および連続静脈内投与時のヒト血中濃度推移および代謝. 基礎と臨床 1992 ; 26 : 8 3907-3921
- 3) ANTI-INFLAMMATORY DRUGS, NONSTEROIDAL Systemic : USP DI ® Drug Reference Guides, MICROMEDEX, 2002, pp 413-458
- 4) Smith IJ, Hinson JL, Johnson VA, et al : Flurbiprofen in post-partum women : plasma and breast milk disposition. J Clin Pharmacol 1989 ; 29 : 174-184
- 5) 百瀬 隆 : 術後疼痛に対する静注用消炎・鎮痛薬LFP83 の臨床的効果－アスピリン DL-リジン製剤を対照薬とした臨床比較試験－. 基礎と臨床 1989 ; 23 : 2141-2146
- 6) 古江 尚, 仁井谷久暢, 栗原 稔, 他 : LFP83 の癌性疼痛に対する有用性の検討－ベンタンゾシンとの封筒法による比較試験－. 臨床と研究 1989 ; 66 : 2303-2311
- 7) 佐々木浩文, 井口まり, 森本文子, 他 : フルルビプロフェンアキシセルの小児術後鎮痛への応用. 臨床麻酔学会誌 1996 ; 16 : 266-269
- 8) 大島正行, 紙谷裕昭, 横山健至, 他 : 帝王切開後におけるフルルビプロフェンアキシセルの鎮痛効果. ペインクリニック 1998 ; 19 : 551-553
- 9) 吉田幸弘, 見崎 徹, 高田耕司, 他 : フルルビプロフェンアキシセルの持続静脈内投与における術後鎮痛. 日本麻酔・薬理学会誌 1996 ; 9 : 19-22
- 10) 佐藤欣也, 岡田 弘, 中山裕人, 他 : フルルビプロフェンアキシセルと Preemptive analgesia について. ペインクリニック 1999 ; 20 : 877-880
- 11) Fujii Y, Itakura M : Comparison of lidocaine, metoclopramide, and flurbiprofen axetil for reducing pain on injection of propofol in Japanese adult surgical patients : A prospective, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. Clin Ther 2008 ; 30 : 280-286
- 12) 水野 樹, 杉本清治, 金子 昭, 他 : 術前エノキサシン単回経口投与および術後フルルビプロフェンアキシセル単回静脈内投与により発症した痙攣の 1 症例. 麻酔 2001 ; 50 : 425-428
- 13) Gao P, Wang W, Yang W, Yan T, Zhang B. Effect of Cryotherapy plus Flurbiprofen Axetil for Pain Management in Children Undergoing Tonsillectomy. Evid Based Complement Alternat Med. 2022 Jul 14;2022:7687437. doi: 10.1155/2022/7687437. PMID: 35873629; PMCID: PMC9303490.
- 14) Nishina K, Mikawa K, Shiga M, Takao Y, Maekawa N, Obara H. Diclofenac and flurbiprofen with or without clonidine for postoperative analgesia in children undergoing elective ophthalmological surgery. Paediatr Anaesth. 2000;10(6):645-51
- 15) Kumpulainen E, Väitalo P, Kokki M, Lehtonen M, Hooker A, Ranta VP, Kokki H. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of flurbiprofen in children. Br J Clin Pharmacol. 2010 Oct;70(4):557-66
- 16) Mikawa K, Nishina K, Maekawa N, Shiga M, Obara H. Dose-response of flurbiprofen on postoperative pain and emesis after paediatric strabismus surgery. Can J Anaesth. 1997 Jan;44(1):95-8

プロポフォール propofol

1) 薬理作用

- (1) 作用機序 「[静脈関連薬](#)」参照
- (2) 薬効 「[静脈関連薬](#)」参照
- (3) 薬物動態 「[静脈関連薬](#)」参照
- (4) 小児領域における薬物動態

①4歳から12歳までの小児に対して、プロポフォール2.5mg/kgの単回ボラス投与により薬物動態を調べた報告によると、薬物動態は3コンパートメントモデルで説明可能で、排泄半減期は209分、クリアランスは40.4mL/kg/min、中心分布容量は0.6L/kgであった¹⁾。

②1歳から12歳までの小児に対して、コンピュータ制御による持続静注により血中濃度を測定した報告では、中央コンパートメントは343mL/kgと成人(228mL/kg)の約1.5倍であり、クリアランスは34.3mL/kg/min(成人では27.4mL/kg/min)であった²⁾。

③3～26カ月の乳幼児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0.26μg/kg/min投与下に、プロポフォールを2.5mg/kgボ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、ボラス投与5分後から投与終了までの動脈血漿濃度は2～4μg/mLの範囲に収まった³⁾。

④小児は成人と比較して中心分布容量が大きいため、小児の麻酔導入・維持に必要な体重あたりのプロポフォール投与量は成人よりも多量が必要となるが、context-sensitive half timeは成人より長く、投与中止から覚醒までに要する時間は延長する。

2) 適応

- (1) 小児の全身麻酔の導入および維持

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

3) 用法

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

- (1) 全身麻酔の導入

①小児では2～4mg/kgのボラス投与で就眠が得られる。一般に低年齢であるほど就眠に必要な投与量が増加する(乳児：3.8mg/kg、10～16歳：2.7mg/kg)⁴⁾。

②新生児では、平均在胎週数27週、出生体重1,020g、平均日齢4の新生児に対する経鼻気管挿管において、プロポフォール2.5mg/kgのボラス投与は、モルヒネ0.1mg/kg、アトロピン0.01mg/kg、サクシニルコリン2mg/kgのボラス投与と比較して、導入・覚醒に要する時間を短縮でき、自発呼吸の温存により低酸素血症を低減できたとの報告がある⁵⁾。

- (2) 全身麻酔の維持

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

①乳児早期から3歳までの小児の全身麻酔維持においては、麻酔導入に3～5mg/kgをボラス投与後、年齢ごとに表に示すようなステップダウン投与方法が提案されている〔レミフェンタニルとミバクリウムを使用した場合(ミバクリウムは本邦未承認)〕⁶⁾。ここに示す投与方法は2時間程度の短時間の全身麻酔におけるものであることに留意する。

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

②3歳から11歳までの小児では、2.5mg/kgのボラス投与後、最初の15分間に15mg/kg/hr、次の15分間に13mg/kg/hr、その後の30分間に11mg/kg/hr、1時間後から2時間後までの1時間に10mg/kg/hr、2時間後から4時間後は9mg/kg/hrで投与すると、初期のプロポフォール血中濃度は高めとなるが、時間の経過とともに就眠濃度とされる3μg/mLに収束する⁷⁾。ただし、この結果は数時間程度のプ

ロポフォール投与における血中濃度測定の結果から導き出された4時間を上限とする薬物動態シミュレーションによるものであり、8時間を超えるような長時間投与時の血中濃度を保証するものではないことに留意する。

③小児のプロポフォール薬物動態シミュレーションには多くのモデルが提唱されているが、11モデルでシミュレーション値と実際の血中濃度を比較したところ、3歳から11歳の小児ではShortモデルが545分までの血中濃度の予測精度が高かったとの報告がある⁸⁾。

④早産児や生後1週間以内の正期産児はプロポフォールクリアランスが低く、反復投与や持続静注の際には蓄積が起りやすいと考えられるため、投与の是非を含めて慎重な判断が必要である⁹⁾。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①～⑧ 「静脈関連薬」参照

⑨注入時に血管痛があり、麻酔導入に使用する際は何らかの対策が望まれる。血管痛を軽減するには、太い静脈を使用すること、手背静脈を避けること、溶媒に長鎖脂肪乳剤と中鎖脂肪乳剤を混合したものを使用すること、レミフェンタニルやフェンタニルなどのオピオイドの前投与、リドカイン(0.5～1mg/kg)の前投与や混合注入、リドカイン貼付剤の使用、ケタミン(0.2～0.5mg/kg)の前投与、プロポフォールの冷却などが報告されており、一定の効果があるとされるが単独で完全な方法はない。プロポフォール製剤へのリドカインの混合注入は、プロポフォールの乳剤の安定性を損なって乳剤の粒子径が増大し、脂肪塞栓の危険性があることが報告されている¹⁰⁾。

(2) 禁忌 「静脈関連薬」参照

(3) 慎重投与 「静脈関連薬」参照

(4) 副作用

①～③ 「静脈関連薬」参照

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(propofolinfusionsyndrome: PRIS)と名付けられた¹¹⁾。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^{12,13)}。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^{11,12)}を、慎重投与の対象とするのが妥当かもしれない。換言すれば、本薬の適応とされている全身麻酔での使用にあたっては、小児では体重あたりの投与量が成人と比較して多量になるため、特に長時間の麻酔においては他の鎮静薬などと組み合わせるなどして、プロポフォール総投与量の低減をはかることが望ましい。

⑤小児への本剤投与が概ね24時間を超過する場合は、通常のモニタリングに加えて、V1-3の前胸部誘導モニタリング(PRIS発症時に高率に認められるBrugada型ST上昇¹⁴⁾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¹⁵⁾、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)¹⁶⁾をはかる。小児への本剤投与は投与速度にかかわらず最長でも48時間を超えるべきでない。

⑥PRISの徴候を認めた場合は本剤の投与を直ちに中止して呼吸・循環の安定化に努め、アシドーシスの是正、電解質補正などの対症療法を行う。機械的循環補助(ECMO)や血液濾過、血漿交換による救命例が報告されている^{17,18)}。

5) 参考文献

- 1) Jones RDM, Chan K, Andrew LJ: Pharmacokinetics of propofol in children. Br J Anaesth 1990 ; 65 : 661-667
- 2) Marsh B, White M, Morton N, et al: Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. Br J Anaesth 1991 ; 67 : 41-48
- 3) Seplúveda P, Cortínez LI, Sáez C, et al: Performance evaluation of paediatric propofol pharmacokinetic models in healthy youngchildren. Br J Anaesth 2011; 107: 593-600
- 4) Westrin P : The induction dose of propofol in infants 1-6 months of age and in children 10-16 years of age. Anesthesiology1991 ; 74 : 455-458
- 5) Ghanta S, Abdel-Latif ME, Lui K, et al: Propofol compared with the morphine, atropine, and suxamethonium regimen as induction agents for neonatal endotracheal intubation : A randomised, controlled trial. Pediatrics 2007;119:e1248-e1255
- 6) Steur RJ, Perez RS, De Lange JJ: Dosage scheme for propofol in children under 3 years of age. Paediatr Anaesth 2004;14:462-467
- 7) McFarlan CS, Anderson BJ, Short TG: The use of propofol infusions in paediatric anaesthesia : a practical guide. Paediatr Anaesth 1999;9:209-216
- 8) Hara M, Masui K, Eleveld DJ, et al: Predictive performance of eleven pharmacokinetic models for propofol infusion in children for long-duration anaesthesia. Br J Anaesth 2017;118:415-423

-
- 9) Allegaert K, Peeters MY, Vervesselt R, et al: Inter-individual variability in propofol pharmacokinetics in preterm and term neonates. Br J Anaesth 2007;99:864-870
- 10) 櫻井行一, 館岡一芳, 河本瑞穂, 他: リドカイン混合によるプロポフォールの性状変化の検討. 日臨麻会誌 2004;24:177-181 (基礎研究)
- 11) Bray RJ: Propofol infusion syndrome in children. Paediatr Anaesth 1998;8:491-499
- 12) Vasile B, Rasulo F, Candiani, Latronico N: The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. Intensive Care Med 2003;29:1417-1425
- 13) Hemphill S, McMenamin L, Bellamy MC et al: Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports. Br J Anaesth 2019;448-459
- 14) Vernooy K, Delhaas T, Cremer OL, et al: Electrocardiographic changes predicting sudden death in propofol-related infusion syndrome. Heart Rhythm 3;2006:131-137
- 15) Schroepel TJ, Fabian TC, Clement LP, et al: Propofol infusion syndrome: A lethal condition in critically injured patients eliminated by a simple screening protocol. Injury 45;2014:245-249
- 16) Wolf A, Weir P, Segar P, et al: Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. Lancet 357;2001:606-607
- 17) Culp KE, Augoustides JG, Ochroch AE, et al: Clinical Management of Cardiogenic Shock Associated with Prolonged Propofol Infusion. Anesth Analg 99;2004:221-226
- 18) Levin PD, Levin V, Weissman C, et al: Therapeutic plasma exchange as treatment for propofol infusion syndrome. J Clin Apher;2015; doi: 10.1002/jca.21376.

ブロマゼパム bromazepam

● I 催眠鎮静薬の「ブロマゼパム」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序

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

(2) 薬効

①抗不安作用

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

②抗痙攣作用

本薬を経口投与した場合、抗痙攣作用はジアゼパムと比較して約2倍である²⁾。

③睡眠麻酔増強作用

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

④鎮痛作用

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

⑤筋弛緩作用

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

(3) 薬物動態

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

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

③成人では年齢を経るに従いクリアランスが低下する⁷⁾。

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

2) 適応

(1) 麻酔前投薬

(2) 神経症の強迫・恐怖不安

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

3) 用法

(1) 小児における投与法

①麻酔前投薬には、最近用いられることは少なくなっている。

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

③ブロマゼパムは、鎮静作用がジアゼパムよりも強いという報告がある⁹⁾。

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

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

(2) 外用

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

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

4) 注意点	1
(1) 基本的注意点	2
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。	3
②薬物相互作用	4
a) アルコール・中枢神経抑制剤(フェノチアジン誘導体・バルビツール酸誘導体・鎮痛薬・麻酔薬等)	5
ともに中枢神経抑制作用を有するため、相互に作用を増強することがある。	6
b) モノアミン酸化酵素阻害薬	7
機序は不明であるが、クロルジアゼポキシドで舞踏病が発現したとの報告がある。	8
c) シメチジン	9
本薬の中枢神経抑制作用が増強されることがある。	10
d) フルボキサミンマレイン酸塩	11
肝臓で酸化的に代謝される本薬の代謝を阻害し、血中濃度を上昇、血中半減期を延長し、またはAUCを増加させる。このため本薬の用量を減量するなど、注意して投与する。	12
(2) 禁忌	14
①本薬の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	15
②急性狭隅角緑内障の患者	16
③重症筋無力症の患者	17
(3) 副作用	18
①薬物依存性(大量連用)	19
②痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想などの退薬症状(大量投与または連用後に急激な減少または投与中断時)	20
観察を十分に行い、用量を超えないように慎重に投与する。	21
③刺激興奮・錯乱(統合失調などの精神障害者)	22
(4) その他	23
①小児では、術後鎮静が残る傾向があるので、日帰り手術では帰宅時の判定を慎重に行う必要がある。	24
②循環器障害、肝障害、腎障害、中等度または重篤な呼吸障害のある患者、脳に器質的障害のある患者、衰弱患者に投与する場合は少量から投与を開始するなど慎重に投与する。	25
5) 参考文献	28
1) 岡田敏一：ベンゾジアゼピンレセプター．神経精神薬理 1980；2：5-16	29
2) 植木昭和，小川暢也，五味田裕，他：Bromazepam(Ro5-3350)の行動薬理学的研究．医学研究 1973；43：41-58	30
3) 中野重行，小川暢也，河津雄介，他：抗不安剤のHuman Pharmacological Study—二重盲検法によるBromazepam, Diazepam, Placeboの比較．精神身体医学 1973；13：111-118(1)	31
4) 笠間俊男，藤井祐一，会田陽子，他：Bromazepam 坐薬の薬理作用—特に経口投与との比較—．日薬理誌 1983；81：149-165	32
5) 沢田英夫，原 明，矢野博子，他：ヒトにおける Bromazepam の血中濃度推移と尿中排泄について．岐阜大医紀 1973；21：248-259	33
6) Kaplan SA, Jack ML, Weinfeld RE, et al：Biopharmaceutical and clinical pharmacokinetic profile of bromazepam. J Pharmacokinet Biopharm 1976；4：1-16	34
7) 笠間俊男，日浦 満，中井美枝子，他：健康人におけるBromazepam 坐薬の生体内動態．基礎と臨床 1983；17：1049-1055	35
8) Ochs HR, Greenblatt DJ, Friedman H, et al：Bromazepam pharmacokinetics：Influence of age, gender, oral contraceptives, cimetidine, and propranolol. Clin Pharmacol Ther 1987；41：562-570	36
9) Fontaine R, Annable L, Chouinard G, et al. Bromazepam and diazepam in generalized anxiety：a placebo controlled study with measurement of drug plasma concentrations. J Clin Psychopharmacol 1983；3：80-87	37
10) 下山恵美，水口公信，萬 伸子：小児前投薬．麻酔 1995；39：64-69	38
11) 神原紀子，北村征治，谷口晃啓，他：小児におけるミダゾラムシロップの麻酔前投薬鎮静効果．麻酔 1995；44：1707-1711(ただし本文に誤植と思われるブロマゼパム平均投与量が掲載されているので注意されたい)	39
12) 笠羽敏治，野々上忠彦，柳谷忠雄，他：坐薬投与の有無による小児麻酔導入の円滑さの比較．麻酔 1991；40：552-556	40
	41
	42
	43
	44
	45
	46
	47
	48
	49
	50
	51

ペンタゾシン pentazocine

ペンタゾシン塩酸塩 pentazocine hydrochloride

(別名:塩酸ペンタゾシン)

●IX 産科麻酔薬の「ペンタゾシン、ペンタゾシン塩酸塩」の頁へ

●XI ペインの「ペンタゾシン、ペンタゾシン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用¹⁾

(1) 作用機序

 μ オピオイド受容体の拮抗薬であり、 κ オピオイド受容体刺激薬である。

(2) 薬効

強力な鎮痛作用と弱いオピオイド拮抗作用を有する¹⁾。ペンタゾシンの鎮痛作用はモルヒネのおよそ1/2～1/4の効力であり²⁾、おもに1体による³⁾。10～30mgの静注あるいは50mgの経口投与で中等度の鎮痛作用が生じる²⁾。30～70 mg でペンタゾシンの鎮痛作用および呼吸抑制作用には天井効果が生じる。モルヒネより乱用の可能性は少ないが、長期投与によって身体的依存を生じうる。心筋収縮能を抑制し、末梢血管抵抗、血圧、心拍数、肺動脈圧、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²⁾。また、 μ オピオイドの長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¹⁾。

(3) 薬物動態

通常の投与経路で体内によく吸収されるが、血中濃度には個体差が大きく、また、同一個人でも時間的変動が激しい。血中濃度の個体差は、薬物代謝の個体差が大きいためと考えられている。筋注では血中濃度は投与後15～60分で最高血中濃度に達するが、経口投与されたペンタゾシンは、最高血中濃度に達するのに1～3時間かかる¹⁾。経口投与のペンタゾシン製剤にはペンタゾシンの1/100量のナロキソン塩酸塩が配合されているが、経口投与ではナロキソン全量か肝臓の初回通過による代謝を受けるため³⁾、作用を発現せず、ペンタゾシンの薬理作用を阻害することはない。経口投与製剤を非経口的に投与した場合にはナロキソンはペンタゾシンの薬理作用に拮抗する。ペンタゾシンの筋注では最高鎮痛効果は1時間以内に、静注では15分以内に起こる。経口投与では最高鎮痛効果の発現は遅れ、1～3時間かかる。鎮痛効果の持続時間は経口投与の方が非経口投与より長い¹⁾。

2) 適応

(1) 各種癌、心筋梗塞、胃・十二指腸潰瘍、腎・尿路結石、閉塞性動脈炎、胃・尿管・膀胱検査器具使用時における鎮痛

(2) 麻酔前投薬

(3) 麻酔補助

(4) 術後鎮痛

3) 用法

(1) 各種癌、心筋梗塞、胃・十二指腸潰瘍、腎・尿路結石、閉塞性動脈炎、胃・尿管・膀胱検査器具使用時における鎮痛

①内服

成人および12歳以上の小児では1回に25～50mg、3～4時間ごと。疼痛の程度や個人差に応じて、1回投与量は最高100mgまでの範囲で調節する。1日の合計投与量は600mgを超えないようにする¹⁾。6～12歳の小児では1回25mgまでとする¹⁾。

②注射

通常、成人には1回30mgを筋注、皮下注または静注し、その後必要に応じて3～4時間ごとに反復投与する。1日の合計投与量は360mgを超えないようにする¹⁾。1～12歳の小児では、皮下あるいは筋注で1回1mg/kg、静注で1回0.5 mg/kgを投与する¹⁾。小児における薬物動態はほぼ成人と同じであるので⁴⁾、追加投与の間隔は成人と同じでよい。

(2) 麻酔前投薬

通常、成人には30～60mgを筋注、皮下注または静注する。1～12歳の小児では皮下注あるいは筋注では1回1mg/kg、静注では1回0.5mg/kgを投与する¹⁾。

(3) 麻酔補助

通常、成人には30～60mgを筋注、皮下注または静注する。1～12歳の小児では皮下注あるいは筋注では1回1mg/kg、静注では1回0.5mg/kgを投与する¹⁾。プロポフォールを使用した全静脈麻酔の鎮痛薬としては2時間未満の手術で0.7mg/kg、2～4時間の手術で0.9mg/kgが至適投与量と報告されている⁵⁾。

(4) 術後鎮痛

通常、成人には1回30mgを筋注、皮下注または静注し、その後必要に応じて3～4時間ごとに反復投与する¹⁾。産婦人科の下腹部開腹術を対象としたPCA(患者自己調節鎮痛)法では、初回投与量平均9.1mg、ボタン押しによる1回ボーラス投与量3mg、ロックアウトタイム8分の設定での使用例が報告されている⁶⁾。1～12歳の小児においては、筋注または皮下注で1回1mg/kg、静注では1回0.5mg/kgを投与する¹⁾。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

ペンタゾシン投与により、呼吸抑制、心筋収縮力抑制、血圧上昇、心拍数上昇、血中カテコラミンレベルの上昇が起こる²⁾。また、副作用の項に記載されている鎮静作用、嘔気、嘔吐、依存性、痙攣等の起こる可能性に十分な注意が必要である。

①慎重投与

a) 薬物依存の傾向のある患者

情緒が不安定で薬物依存の傾向を示す患者ではペンタゾシンに対する心理的および身体的依存が報告されているので、注意深く観察し、長期の投与は避ける。非経口投与を長期に続けた後、急に投与を中止すると退薬症状の発現が報告されている¹⁾。

b) 呼吸機能障害のある患者

呼吸抑制の可能性があるため喘息の患者、呼吸抑制のある患者、閉塞性肺疾患のある患者には注意深く、低用量を投与する¹⁾。

c) 肝機能あるいは腎機能障害患者

肝、腎機能障害患者には慎重に投与する。特に重篤な肝疾患の患者では、肝臓代謝の低下の結果、通常の臨床用量で不安や眩暈、嗜眠等の副作用が起こりやすい¹⁾。

d) 心筋梗塞の患者

全身および肺血管抵抗を増加させることがあるので心筋梗塞特に左心不全、高血圧あるいは著明な末梢血管収縮の徴候のある患者には慎重に投与する¹⁾。

②薬物相互作用

a) 中枢神経系抑制薬

フェノチアジン系の精神安定薬、アルコールあるいは他の中枢神経系抑制薬と併用すると鎮静効果が増大する可能性がある¹⁾。

b) オピオイド

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

(2) 禁忌

ペンタゾシンに対し過敏症の既往歴のある患者¹⁾。経口投与の場合はナロキソンに対し過敏症の既往歴のある患者も含む。

(3) 副作用

①消化管症状

嘔気、嘔吐がしばしば起こる。特に注射後自由に動き回る患者で起こりやすい¹⁾。ただし、同じ鎮痛効果で比較すると、ペチジンやモルヒネに比べて嘔気嘔吐の副作用が少ない^{7,8)}。

②中枢神経症状

鎮静作用、多幸感、気分の変化(不安、抑鬱)、浮遊感、不眠、見当識障害、退薬症状を伴う依存、痙攣などが報告されている¹⁾。

③呼吸器系症状

呼吸抑制や、母親に投与された後での、新生児における一過性無呼吸、呼吸抑制が報告されている¹⁾。

④自律神経系症状

発汗、潮紅、口渴、一過性高血圧、尿閉、頻脈がしばしば報告されている。低血圧の報告は少ない¹⁾。

⑤眼症状

視力低下、眼振、複視、縮瞳がまれに起こる¹⁾。

⑥皮膚症状

注入部の痛み、発赤、皮膚炎、痒みがしばしば起こる¹⁾。

(4) 高齢者

高齢者では高い血中濃度が持続する傾向等が認められているので、低用量から投与を開始するとともに、投与間隔を延長するなど慎重に投与すること。

(5) 小児

小児での臨床研究は少ない。4-8歳を対象にした0.5mg/kgの静注で血中濃度を測定したところ、薬物動態や薬力学的数値は成人とほぼ同等であった。多くの小児で呼吸数の低下が見られた⁹⁾。また中央値2歳の159名の小児に主に術後痛に対して投与された研究では呼吸数の低下と傾眠が多いとされたが、重篤ではなかった¹⁰⁾。5-9歳の小児に0.5mg/kgを投与して呼吸合併症はなかったとの報告もある¹¹⁾。新生児では呼吸抑制が著明で人工呼吸のない環境では危険とされた¹²⁾。小児において、呼吸や意識の観察可能な環境においては投与可能だが、新生児においては、人工呼吸の使用できる環境以外では使用しない。

5) 参考文献

- 1) Brogden, RN, Speight TM, Avery GS : Pentazocine : A review of its pharmacological properties, therapeutic efficacy and dependence liability. Drugs 1973 ; 5 : 6-91
- 2) Fukuda K : Intravenous opioid anesthetics. In Miller RD(ed); Anesthesia, 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005, pp 379-437
- 3) Berkowitz BA : The relationship of pharmacokinetics to pharmacological activity : morphine, methadone and naloxone. Clin Pharmacokinet, 1976 ; 1 : 219-230

- 4) Hamunen K, Olkkola KT, Seppala T, et al : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pentazocine in children. Pharmacol Toxicol 1993 ; 73 : 120-123
- 5) 野中明彦, 鈴木聡美, 長嶺教光, 他 : 開腹手術におけるプロポフォール全静脈麻酔時のペンタゾシン量の検討.麻酔 2007 ; 56 : 662-665
- 6) 菅井直介, 矢島 直, 鎮西美栄子, 他 : ペンタゾシン静注による術後の患者管理無痛法.麻酔 1995 ; 44 : 216-220
- 7) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ : Drugs in pregnancy and lactation, 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005,pp 1262-1264
- 8) Erskine WA, Dick A, Morrell DF, et al : Self-administered intravenous analgesia during labour. A comparison between pentazocine and pethidine. S Afr Med J 1985 ; 67 : 764-767
- 9) K Hamunen ¹, K T Olkkola, T Seppälä, E L Maunuksela: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pentazocine in children. Pharmacol toxicol 1993 Aug;73(2):120-3
- 10) Kazeem A Oshikoya ¹, Ibrahim Abayomi Ogunyinka ², Brian Godman: Off-label use of pentazocine and the associated adverse events among pediatric surgical patients in a tertiary hospital in Northern Nigeria: a retrospective chart review. Curr Med Res Opin 2019 Sep;35(9):1505-1512
- 11) A D Ray ¹, M Gupta: Clinical trial of pentazocine as analgesic in paediatric cases. J Indian Med Assoc. 1994 Mar;92(3):77-9
- 12) O D Osifo ¹, S E Aghahowa: Hazards of pentazocine for neonatal analgesia: a single-centre experience over 10 years. Ann Trop Paediatr. 2008 Sep;28(3):205-10

ミダゾラム midazolam

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

本稿では、催眠鎮静薬であるミダゾラム注射液について記載する。

1) 薬理作用

(1) 作用機序

ミダゾラムはベンゾジアゼピン受容体に働き、ベンゾジアゼピン受容体とGABA受容体との相互作用によりGABA受容体でのGABA親和性を増し、間接的にGABAの作用を増強するとされている。(I 催眠鎮静薬「ミダゾラム」参照)

(2) 薬効

鎮静作用、睡眠作用、麻酔増強・筋弛緩作用、抗痙攣作用、大脳辺縁系に対する抑制作用を持つ。

(3) 薬物動態

各年齢における、ミダゾラム単回静注時¹⁻⁴⁾、持続投与時⁵⁾、ならびに経口投与時の薬物動態、バイオアベイラビリティ^{3,4,6,7)}をそれぞれ示す。

①ミダゾラム単回静注時の薬物動態

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

②ミダゾラム持続投与時の薬物動態⁵⁾

年齢	条件	半減期(hr)	クリアランス
29～41週 未熟児・新生児	0.2mg/kg静注後、0.06 mg/kg/h持続投与	12.0 ± 4.9	1.7 ± 1.8mL/kg/min

③ミダゾラム経口投与時の薬物動態

年齢	条件	半減期(hr)	クリアランス
26～31週未熟児 ⁶⁾	0.1mg/kg	7.6(1.2～15.1)	0.16(0.04～0.93)L/kg/hr(≒ 2.7mL/kg)
6カ月～2歳未満 ³⁾	0.25、0.5、1mg/kg	3.1 ± 1.5	3.0 ± 1.4L/kg/hr(≒ 50mL/kg/min)
2歳～12歳未満 ³⁾	0.25、0.5、1mg/kg	2.7 ± 1.2	2.5 ± 1.9L/kg/hr(≒ 41.7mL/kg/min)
9カ月～12歳 ⁷⁾	0.5mg/kg	0.5 ± 0.45	2.7 ± 1.5L/kg/hr(≒ 45mL/kg/min)
3～10歳 ⁴⁾	0.45mg/kg		59.16 ± 19.4mL/kg/min

半減期は未熟児・新生児で長く、1～12歳では成人と同様もしくは短い。クリアランスは未熟児・新生児では低く、1～12歳では高い。これは新生児・未熟児ではチトクロームP450活性(CYP3A4)が低いことによると思われる⁶⁾。代謝産物である1-ヒドロキシミダゾラムは、ミダゾラムの約半分の活性を持つ⁷⁾。一般に、ミダゾラムおよびその代謝産物の薬物動態には患者ごとのばらつきが大きい。

④経口投与時のバイオアベイラビリティ

37 ± 21 % (6カ月から2歳の小児、3例、0.5mg/kg経口投与時)³⁾
35 ± 32 % (2歳から12歳の小児、3例、0.5mg/kg経口投与時)³⁾
15～27 % (小手術施行予定小児患者、0.15mg/kg(8例)、0.15mg/kg + 制酸剤(8例)、0.45mg/kg(8例))⁴⁾

2) 適応

(1) 麻酔前投薬

(2) 全身麻酔の導入および維持

(3) 集中治療における人工呼吸中の鎮静

(4) 歯科・口腔外科領域における手術および処置時の鎮静

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。「4) 注意点 (1)基本的注意点」参照。

(5) 検査や処置の際の鎮静

本邦では保険適応外であるが、日常的に使用されており、米国の添付文書には記載があるためここに記載する。

(6) てんかん重積状態

ミダフレッサ静注0.1%、プロラム口腔用液がてんかん重積状態に保険適応となっている。それぞれの添付文書を参照のこと。

3) 使用法

(1) 麻酔前投薬(低出生体重児および新生児を除く)

①経口投与

1～6歳の小児に対し、麻酔導入10～30分前に、0.2～1.0mg/kg、通常0.5mg/kg(最大投与量20mg)を経口投与する。0.25～0.5mg/kg が呼吸、循環系への影響や酸素飽和度の変化が最少であり、0.5mg/kgは鎮静・抗不安作用については最適(80～90%)⁸⁾とされるが、6か月以上6歳未満の非協力的な小児に対しては1mg/kgまで増量する。6歳～16歳で、協力的な子どもでは、0.25mg/kgで十分効果が得られる。6か月～16歳では年少ほど回復が早い⁹⁾。経口投与の問題点はその味が苦いことであり、シロップやジュースと混ぜて飲ませる、キャンデーとして投与するなど様々な工夫がなされている。

②経直腸投与

1～6歳の小児に対し、麻酔導入30分前に、0.2～1.0mg/kg(最大投与量20mg)を注腸する^{10,11)}。

③筋注

筋注は痛みを伴うことから、やむをえない場合にのみ投与経路として使用する。通常、修正在胎45週以上(在胎週数+出生後週数)の小児には通常0.08～0.15mg/kg(最大投与量10mg)を手術前30分～1時間に筋肉内に注射する。

④鼻腔内投与

鼻腔内投与は刺激が強く不快であることから、やむをえない場合にのみ投与経路として使用する。麻酔導入10～30分前に、0.2～0.3mg/kgを点鼻する¹²⁾。

(2) 全身麻酔の導入、維持(低出生体重児および新生児を除く)¹³⁾

①小児患者にはミダゾラム0.15mg/kgを緩徐に静注し、必要に応じて初回量の半量～同量を患者の状態をみながら追加投与する。

通常0.15～0.6mg/kgの投与量にて意識消失が得られるが、症例によっては0.6mg/kgの投与によっても適切な麻酔導入が得られない場合が報告されており、その際にはチオペンタール、プロポフォールなどの他の麻酔導入薬の併用が望ましい。

②全身麻酔の維持に用いる場合には、初回投与量、もしくはその半量を患者の状態や手術の進行状況に応じて適宜追加投与する。

小児患者では排泄半減期が成人患者に比して短い場合があることに留意する。

(3) 集中治療における人工呼吸中の鎮静^{14,15)}

①導入(初回投与)

通常、修正在胎45週以上(在胎週数+出生後週数)の小児には、ミダゾラム0.05～0.20mg/kgを少なくとも2～3分以上かけて静脈内に注射する。必要に応じて、初回量と同量を少なくとも5分以上の間隔を空けて追加投与する。導入時の用法・用量が設定されている修正在胎45週以上(在胎週数+出生後週数)の小児における初回投与及び追加投与の総量は0.60mg/kgまでを目安とすること。

②維持

通常、修正在胎45週以上(在胎週数+出生後週数)の小児には、ミダゾラム0.06～0.12mg/kg/hより持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。(投与速度の増減は25%の範囲内とする)

③修正在胎45週未満(在胎週数+出生後週数)の小児

修正在胎32週未満ではミダゾラム0.03mg/kg/h(0.5μg/kg/min)、修正在胎32週以上ではミダゾラム0.06mg/kg/h(1μg/kg/min)より持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。低出生体重時および新生児に対して急速静注をするべきではない。

④新生児の集中治療時の鎮静のためのミダゾラム持続静注は、安全性についてのデータが不十分でありエビデンスが確立したものではない。低出生体重児および新生児では小児よりも投与量を減じる必要がある。集中治療において新生児にミダゾラムを持続静注した研究において、ミダゾラム投与によりプラセボに比べて有意に高い鎮静レベルが得られるが、ミダゾラムはモルヒネに比較して生後28日齢での有害な神経学的事象の発生率が高いというデータがあり、新生児の鎮静剤としてミダゾラム静注の使用を推奨するにはデータが不十分である¹⁶⁾。

⑤投与後24時間は投与量を評価し、最低有効用量で投与を行い、薬物蓄積の可能性を低下させるようにする。

⑥手術後や外傷患者など疼痛を伴う状態の患者では、モルヒネ塩酸塩、フェンタニルなどのオピオイドの併用を考慮する。

⑦重症患者、オピオイドを投与されている患者、急速投与時には低血圧が認められることがある。

(4) 検査、処置のための鎮静(静注)(低出生体重児および新生児を除く)¹⁷⁾

①静注量

a) 6か月～5歳

初回投与量0.05～0.1mg/kg、総投与量0.6mg/kgまで、通常6mgを超えることはない。

b) 6歳～12歳

初回投与量0.025～0.05mg/kg、総投与量0.4mg/kgまで、通常10mgを超えることはない。	1
c) 12歳～16歳	2
成人と同じだが、ときには多く必要なことがある、通常10mgを超えることはない。	3
d) 成人	4
1～2.5mg、緩徐に静注、必要に応じて2分ごとに追加。鎮静が得られるまで、初回投与量の25%ずつを追加。最大投与量は1回2.5mg。通常は5mg以上は不要である。	5
②目的とする鎮静の程度、年齢、全身状態に応じて投与量を調節する。ミダゾラムの初回投与は2～3分をかけて投与し、さらに2～3分にわたり鎮静作用を十分に評価してから、処置を開始もしくは再投与を行う。さらに鎮静が必要な場合は、少量ずつ増量して適切なレベルの鎮静が得られるようにする。	6
③心臓・呼吸合併症がある患者、ハイリスク手術の患者、麻薬や中枢神経抑制薬を投与されている場合は減量を考慮する。	7
④静注では呼吸抑制や呼吸停止が起こることがあり、救急蘇生処置が行える状況で使用すべきである。	8
⑤疼痛を伴う処置を行う場合にはオピオイドや局所麻酔などを適宜併用する。	9
4) 注意点	10
(1) 基本的注意点	11
①低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験は限られている。但し、歯科・口腔外科領域における手術・処置時の鎮静に用いる場合、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。	12
②低出生体重児及び新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない。急速静脈内投与後、重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている。	13
③小児等で深い鎮静を行う場合は、処置を行う医師とは別に呼吸・循環管理のための専任者において、処置中の患者を観察することが望ましい。	14
④幼児では小児より、小児では成人より高用量を必要とすることがあり、より頻繁な観察が必要である。成人に比べて幼児及び小児における本剤の血中消失半減期は同等又は短いことが報告されている。	15
⑤低出生体重児及び新生児では小児よりも投与量を減じる必要がある。低出生体重児及び新生児は各臓器機能が未発達であり、血中の消失時間が長く、また、本剤の呼吸器系への作用に対しても脆弱である。	16
⑥6カ月未満の小児では、特に気道閉塞や低換気を発現しやすいため、効果をみながら少量ずつ段階的に漸増投与する等して、呼吸数、酸素飽和度を慎重に観察すること。	17
(2) 副作用	18
①小児等において、激越、不随意運動(強直性/間代性痙攣、筋振戦を含む)、運動亢進、敵意、激しい怒り、攻撃性、発作性興奮、暴行などの逆説反応が起こりやすいとの報告がある。投与量や投与方法が不適切なときにその傾向が強いとされるが、低酸素脳症や真の逆説的反応である可能性もある。	19
②新生児に対して急速静注を行った際に高度の低血圧がみられた症例が報告されている。特に低出生体重児、全身状態の不良な新生児、フェンタニルが投与されている新生児では十分に注意して使用する。逆にミダゾラムが持続静注されている新生児に対してフェンタニルを静注した際に高度の低血圧がみられた症例も報告されている。	20
③新生児・低出生体重児に使用する場合は、痙攣・ミオクローヌ様発作、血圧低下がみられることがあるので注意する。	21
④集中治療領域で長期間にわたり大量のミダゾラムを投与されていた小児患者において、急激な投与中止後に興奮状態、幻覚、痙攣などの離脱症状を示すことがある ¹⁸⁾ 。	22
⑤集中治療領域での鎮静目的に長期間の投与ではミダゾラムに対する耐性が出現し、鎮静を得るための投与量が多くなることもある。その際には、他の鎮静薬の併用を考慮する。	23
⑥その他の重大な副作用として、依存性、無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下、アナフィラキシーショック、心停止、心室頻拍、心室性頻脈、悪性症候群の報告がある。(I 催眠鎮静薬「ミダゾラム」参照)	24
(3) 禁忌	25
①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	26
②急性閉塞隅角緑内障の患者(抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。)	27
③重症筋無力症のある患者(重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがある。)	28
④HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビルを含有する薬剤、インジナビル、ネルフィナビル、アタザナビル、ホスアンブレナビル、ダルナビルを含有する薬剤)、エファビレンツ、コビスタットを含有する薬剤及びオムビタスビル・パリタプレビル・リトナビルを投与中の患者	29
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	30
5) 参考文献	31

- 1) de Wildt SN, Kearns GL, Hop WC, et al : Pharmacokinetics and metabolism of intravenous midazolam in preterm infants. Clin Pharmacol Ther 2001 ; 70 : 525-531 1
2
- 2) Jacqz-Aigrain E, Wood C, Robieux I, et al : Pharmacokinetics of midazolam in critically ill neonates. Eur J Clin Pharmacol 1990; 39 : 191-192 3
4
- 3) Reed MD, Rodarte A, Blumer JL, et al : The single-dose pharmacokinetics of midazolam and its primary metabolite in pediatric patients after oral and intravenous administration. J Clin Pharmacol 2001 ; 41 : 1359-1369 5
6
- 4) Payne K, Mattheyse FJ, Liebenberg D, et al : The pharmacokinetics of midazolam in paediatric patients. Eur J Clin Pharmacol 1989 ; 37 : 267-272 7
8
- 5) Jacqz-Aigrain E, Daoud P, Burtin P, et al. Pharmacokinetics of midazolam during continuous infusion in critically ill neonates. Eur J Clin Pharmacol 1992; 42: 329-332 9
10
- 6) de Wildt SN, Kearns GL, Hop WC, et al : Pharmacokinetics and metabolism of oral midazolam in preterm infants. Br J Clin Pharmacol 2002 ; 53 : 390-392 11
12
- 7) Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Goddard JM, et al : Contribution of midazolam and its 1-hydroxy metabolite to preoperative sedation in children : a pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. Br J Anaesth 2002 ; 89 : 428-437 13
14
- 8) McMillan CO, Spahr-Schopfer IA, Sikich N, et al : Premedication of children with oral midazolam. Can J Anaesth 1992 ; 39 : 545-550 15
- 9) Cote CJ, Cohen IT, Suresh S, et al : A comparison of three doses of a commercially prepared oral midazolam syrup in children. Anesth Analg 2002 ; 94 : 37-43 16
17
- 10) Roelofse JA, Stegmann DH, Hartshorne J, et al : Paradoxical reactions to rectal midazolam as premedication in children. Int J Oral Maxillofac Surg 1990 ; 19 : 2-6 18
19
- 11) Spear RM, Yaster M, Berkowitz ID, et al : Preinduction of anesthesia in children with rectally administered midazolam. Anesthesiology 1991 ; 74 : 670-674 20
21
- 12) 大塚康久, 湯佐祐子, 比嘉政人, 他 : ミダゾラム経鼻投与による幼児麻酔の pre-induction. 麻酔 1994 ; 43 : 106-110 22
- 13) Salonen M, Kanto J, Iisalo E, et al : Midazolam as an induction agent in children : a pharmacokinetic and clinical study. Anesth Analg 1987 ; 66 : 625-628 23
24
- 14) Jacqz-Aigrain E, Daoud P, Burtin P, et al : Placebo-controlled trial of midazolam sedation in mechanically ventilated newborn babies. Lancet 1994 ; 344 : 646-650 25
26
- 15) Treluyer JM, Zohar S, Rey E, et al : Minimum effective dose of midazolam for sedation of mechanically ventilated neonates. J Clin Pharm Ther 2005 ; 30 : 479-485 27
28
- 16) Ng E, Taddio A, Ohlsson A.: Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. Cochrane Database Syst Rev 2017; 1: CD002052. 29
30
- 17) 米国のミダゾラムの添付文書：医薬品インタビューフォーム 催眠鎮静剤 ドルミカム注射液10mg. 2019 年7 月(第2 版) : 91-95 31
- 18) Sury MR, Billingham I, Russell GN, et al : Acute benzodiazepine withdrawal syndrome after midazolam infusions in children. Crit Care Med 1989 ; 17 : 301-302 32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51

モルヒネ塩酸塩水和物

モルヒネ硫酸塩水和物

1) 薬理作用

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

(1) 作用機序

脊髄後角のオピオイド受容体を介して、シナプス前の一次求心性神経終末からのグルタミン酸やサブスタンスPなどの神経伝達物質遊離を抑制するとともに、シナプス後の脊髄後角神経に作用し痛覚刺激伝導を抑制する。また中脳水道灰白質や延髄網様体、大縫線核に作用し、脊髄後角に至るアドレナリン作動性神経系およびセロトニン作動性神経系の下行性抑制系を賦活化し、痛覚刺激伝導を制御する。さらに前脳部や扁桃体、視床などの上位中枢にも作用していると考えられている。臨床的には、モルヒネの注射、内服など全身投与は脳・脳幹部のオピオイド受容体を介する間接的な抑制作用が主体である。一方、硬膜外腔あるいは脊髄くも膜下腔への注入は脊髄後角のオピオイド受容体に対する直接作用と考えられる。

(2) 薬効

①中枢神経系

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

②消化器系

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

③循環器系

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

④その他

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

(3) 薬物動態

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

(4) 小児における薬物動態

モルヒネの血中濃度半減期は年齢依存的であり、早産児で9時間、正産児で6時間、生後11日以上の小児で2時間と報告されており^{a)}、生後1カ月までに成人と同等のクリアランスが得られる^{b)}。

2) 適応

(1) 癌性疼痛

全ての製剤

(2) 癌以外の激しい疼痛時における鎮痛

モルヒネ塩酸塩水和物注射剤、モルヒネ塩酸塩水和物錠、モルヒネ塩酸塩水和物末、モルヒネ塩酸塩水和物・アトロピン硫酸塩水和物合剤

(3) 麻酔前投薬、麻酔時の補助鎮痛薬

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

(5) 小児集中治療中の鎮静

鎮静薬としてのモルヒネの使用は添付文書に記載されていないが、新生児、小児の人工呼吸管理中などにおける鎮静薬として広く一般的に使用されている^{c)}。

3) 用法

(1) 麻酔前投薬として筋注

通常、手術室搬入30分前に0.1～0.2mg/kgを筋注する。

(2) 麻酔薬として静注

麻酔導入および維持における循環変動を最小限にとどめる、吸入麻酔薬の使用量を減らし、術後の呼吸管理や鎮痛を目的とする。通常0.1～0.4mg/kgを静注する。

(3) 大量のオピオイドを主麻酔薬として使用する麻酔

導入時より安定した血行動態が得られることから、冠動脈バイパス手術などの心臓手術に広く使用されていた。単独の麻酔薬として心臓手術などで用いる場合は合計1～3mg/kgを静注する⁴⁾。以前はこのよう大量モルヒネ麻酔が一般的に行われていたが、低血圧がほぼ必発である反面、手術中の種々の刺激により約1/3の症例で高血圧の発現を認める。こうした循環動態の変動が大きく、臨床使用頻度は激減した。近年では、フェンタニルやレミフェンタニルを用いた麻酔が一般的である。

(4) 硬膜外投与

硬膜外モルヒネ投与は、1979年Beharら⁵⁾の報告以来、術後痛や癌性疼痛に対して広く行われている。最大の利点は水溶性であって μ 受容体によく結合するのでごく少量の投与で鎮痛効果が長く持続することができ、副作用も少ないことから術後痛に対して優れた方法であると高く評価されている⁶⁾。通常、成人には1回量として、2～5mgを生理食塩液5～10mLに混じて1日2～3回分割注入する。効果不十分な場合には1～2mgずつ追加投与するが、24時間で10mgを上限とする。持続投与する場合は、24時間で2～4mg投与されるように調整する。近年、静注や硬膜外投与において自己調節鎮痛方式(patient-controlled analgesia : PCA)で投与することが多い⁷⁾。小児ではモルヒネ30～50 μ g/kgを局所麻酔薬に添加して硬膜外投与することにより鎮痛作用増強、作用時間延長効果を得られることが報告されている^{de)}。

(5) 脊髄くも膜下投与

原則的には、硬膜外投与量の1/10(0.2～0.5mg)を脊髄くも膜下投与する。追加投与や持続投与は通常行わない。小児では10～30 μ g/kgを単回投与するが、副作用を避けるには4～5 μ g/kgで十分であるという報告もある⁸⁾。

(6) 小児の鎮痛・鎮静薬としての使用

単回静注の場合、小児では50～100 μ g/kg、乳児では50 μ g/kgを投与する。持続静注の場合、小児では10～40 μ g/kg/hr、通常20 μ g/kg/hrを投与し、乳児では5～15 μ g/kg/hrを投与する^{d)}。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

① 硬膜外投与における注意点

硬膜透過性は乏しいために作用発現が遅く(30分間くらい)、最大効果を得るまでに60分を要する。水溶性なので脳脊髄液中に拡散しやすい。きわめてまれであるが(0.25～0.40%)、硬膜外モルヒネ投与7～12時間後に呼吸抑制が発生する可能性があるため、24時間は呼吸の監視が必要である(遅発性呼吸抑制)。これは、脳脊髄液中のモルヒネが上行性に脳幹部に達して呼吸抑制を起こすためと考えられる⁸⁾。

② 腎機能障害患者における注意点

腎不全患者および血液透析患者では、モルヒネ-6-グルクロニドの蓄積によると考えられる遷延性の意識障害または遷延性の呼吸抑制が起きたとの報告がある⁹⁾。

③ 連用における注意点

連用により薬物依存を生じることがあるので観察を十分に行う。

④ 眠気・眩暈

眠気や眩暈が起こることがある。

⑤ 小児における注意点

1) 新生児、乳児は呼吸抑制作用の感受性が強いいため、投与時は呼吸のモニタリングを行いながら低用量から開始する。自発呼吸下で管理されている場合は特に注意を要する。

2) 生後7日以内の新生児は年長児より少量のモルヒネで有効な鎮痛効果を得られることが報告されている^{h)}。

3) 集中治療管理中のモルヒネ投与には副作用(低血圧、呼吸抑制、消化機能低下など)の報告もあるため、鎮静薬としてモルヒネを一律に推奨する十分なエビデンスはない。疼痛など患者の状態を考慮した上で適切な鎮静方法を選択する必要がある。

4) 麻薬を長期間(5日以上)投与された小児は離脱症候群を生じる危険性があるため、減量は緩徐に行う⁸⁾。

5) 新生児へのモルヒネ投与が重大な長期的神経発達障害を招くという根拠は得られていないが、微細な神経障害の可能性を考慮して適応を検討する必要があるⁱ⁾。

(2) 禁忌

① 重篤な呼吸抑制のある患者

呼吸抑制を増強する。

② 気管支喘息発作中の患者

気道分泌を妨げる。

③ 重篤な肝障害のある患者

昏睡に陥ることがある。

④慢性肺疾患に続発する心不全の患者	1
呼吸不全や循環不全を増強する。	2
⑤痙攣状態(癲癇重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒)にある患者	3
脊髄の刺激効果があらわれる。	4
⑥急性アルコール中毒の患者	5
呼吸抑制を増強する。	6
⑦アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者	7
⑧出血性大腸炎の患者	8
重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長をきたすことがある。	9
(3) 副作用	10
①呼吸抑制	11
延髄の呼吸中枢に対する直接作用で用量依存性に呼吸を抑制する。呼吸数の減少と二酸化炭素に対する感受性低下が特徴的である。	12
モルヒネによる呼吸抑制のピークは静注で5～10分であり、鎮痛使用量での分時換気量の減少は約4～5時間持続する。モルヒネによる呼吸抑制には、オピオイド拮抗薬(ナロキソン、レバロルフアン等)が拮抗する。しかし、鎮痛作用も拮抗されるので激しい疼痛が再発し、多くの場合はモルヒネの静注が必要になるので、最終的な手段と考えるべきである。とりあえず、モルヒネの投与を中止して人工呼吸しながら、呼吸・疼痛をみながらモルヒネの投与を再開するのがよい。疼痛患者に対して適切な用量を用いる限り、呼吸抑制が生じる可能性は低い。除痛が得られた状態で呼吸抑制がある場合は、モルヒネの過量投与の可能性があるので減量する。	13 14 15 16 17
②血圧低下	18
モルヒネは用量依存的に低血圧を引き起こし、麻酔使用量(1～3mg/kg)の静注はもちろん、少量静注でも低血圧が認められることが多い。低血圧発現の機序としては、直接的な心筋収縮力抑制作用は持たないが、ヒスタミン遊離等による末梢血管拡張に加えて、中枢作用による交感神経緊張低下、迷走神経・副交感神経緊張亢進の関与が推定されている。	19 20 21
③神経・筋に対する作用	22
オピオイドによる筋硬直は体幹筋、特に胸・腹壁筋の硬直が特徴で、自発呼吸だけでなく補助呼吸も困難となることがある。大量投与、急速投与、亜酸化窒素の併用、高齢者などは筋硬直の発現頻度が高く、その程度も強い。	23 24
④消化器系に対する作用	25
胆道内圧上昇、腸蠕動低下、嘔気・嘔吐、便秘がみられる。オピオイドの平滑筋臓器に対する作用は、おもに末梢作用により胆管、胃、腸管などを痙攣させる。胆道内圧は胆管末端部のOddi括約筋の痙攣により上昇する ¹⁰⁾ 。	26 27
⑤ヒスタミン遊離	28
モルヒネはヒスタミンを遊離し、投与部位や顔面、頸部、前胸壁に発赤や蕁麻疹様発赤を認めることがある。	29
※以下は、癌性疼痛や非癌性疼痛の除痛における長期投与でよくあらわれる副作用である。	30
⑥便秘	31
長期投与におけるモルヒネの副作用のうち最も頻度が高い。便秘の程度は投与量と相関し、耐性は生じないため、緩下剤を予防的に投与する。対処しない場合、麻痺性イレウスに進展する危険性がある。	32 33
⑦嘔気・嘔吐	34
モルヒネの投与開始時や増量時に出現することがある。発現頻度は18～66%とされるが、耐性を生じやすく通常1～2週間で軽快することが多い。嘔気・嘔吐は服薬拒否につながることもあるため、制吐薬を予防的に投与する。モルヒネの低用量投与では、鎮痛効果が出ない上に副作用の嘔気・嘔吐だけが出現する危険が高いので、副作用をコントロールしながら「鎮痛量」のモルヒネを投与することが必要である。	35 36 37 38
⑧眠気	39
モルヒネの投与開始時や増量時に出現することがある。速やかに耐性が生じ、数日で軽快することが多い。除痛が得られた状態で、強い眠気を訴える場合には、モルヒネの過量投与の可能性があるので減量する。	40 41
⑨口渴	42
発現頻度は約50%である。水分摂取を促したり、酸味のあるものや飴を摂取させたりなどして対処する。症状が持続する場合には人工唾液を使用することがある。	43 44
⑩掻痒感	45
発現頻度は数%であるが、硬膜外投与では15～80%と高率に生じる。抗ヒスタミン薬により対処する。	46
⑪排尿障害	47
発現頻度は1～3%であるが、硬膜外投与では20～70%と高率に生じる。前立腺肥大のある患者では注意を要する。コリン作動薬であるジスチグミンやバタネコール、 α 受容体遮断薬であるタムスロシンを投与する。症状が持続する場合は、導尿カテーテルを留置する。	48 49 50
⑫幻覚・錯乱	51

発現頻度は1～3%である。モルヒネの投与開始時や増量時に出現することがあるが、比較的早期に耐性が生じるため通常3～5日で軽快する。投与量の多い場合や、脳腫瘍のある患者で出現しやすい。末期癌患者の約1/3に幻覚・錯乱が出現するといわれており、鑑別診断が重要である。症状が激しい場合や持続する場合、ハロペリドールを投与する。

5) 参考文献

- a) Kart T, Christrup L, Rasmussen M: Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: Part 1 - Pharmacokinetics. *Paediatr Anaesth* 1997; 7: 5-11
- b) Lynn A, Nespeca M, Bratton S et al: Clearance of morphine in postoperative infants during intravenous infusion: The influence of age and surgery. *Anesth Analg* 1998;86: 958-63
- c) Kudchadkar S, Yaster M, Punjabi N: Sedation, sleep promotion, and delirium screening practices in the care of mechanically ventilated children: A wake-up call for the pediatric critical care community *Crit Care Med* 2014; 42: 1592-1600
- d) Kart T, Christrup L, Rasmussen M: Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: Part2-Clinical use. *Paediatr Anaesth* 1997 7:93-101
- e) de Beer D and Thomas M: Caudal additives in children - Solutions or problems? *Br J Anaesth* 2003; 90: 487-98
- f) Ganesh A, Kim A, Casale P et al: Low-dose intrathecal morphine for postoperative analgesia in children. *Anesth Analg* 2007; 104: 271-276
- g) Gai N, Naser B, Hanley J et al: A practical guide to acute pain management in children. *Journal of Anesthesia* 2020; 34(3): 421-433
- h) Bouwmeester N, Hop W, Van Dijk M et al: Postoperative pain in the neonate: Age-related differences in morphine requirements and metabolism. *Intensive Care Medicine* 2003; 29(11): 2009-2015
- i) Attarian S, Tran L, Moore A et al: The neurodevelopmental impact of neonatal morphine administration. *Brain sciences*. 2014 25;4(2): 321-34

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

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

●XI ペイン 7. 抗不整脈薬の「リドカイン塩酸塩」の頁へ ●XI ペイン 19. 外用製剤の「リドカイン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

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

(1) 作用機序

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

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

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

(2) 薬効

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

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

(3) 薬物動態

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

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

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

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

2) 適応

(1) 局所麻酔薬として使用

硬膜外麻酔、伝達麻酔、浸潤麻酔、表面麻酔

(2) 脊髄くも膜下麻酔薬として使用

脊髄くも膜下麻酔に用いる。

表 リドカイン塩酸塩の麻酔方法別基準最高投与量

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

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

(3) 抗不整脈薬として使用

期外収縮(心室性、上室性)、発作性頻拍(心室性、上室性)や急性心筋梗塞時および手術に伴う心室性不整脈の予防に用いる。

(4) 神経障害性疼痛に対して使用

静注または経口投与により疼痛の軽減を図ることができ、この効果は神経伝導遮断に必要な濃度より低い濃度で得られる⁷⁾。

(5) 静脈内区域麻酔

上肢の末梢神経が併走する血管から栄養されることを利用し、神経障害性疼痛や手術麻酔に応用され、緊急手術においても安全に施行される⁸⁾。しかし神経毒性を示すことも知られており、アポトーシスの誘導やp38 mitogen activated pro-teín kinase(p38 MAPK)の活性化がこれに関与しているとの知見がある⁹⁾。

(6) 平成23年9月28日付の厚生労働省保険局医療課長通知¹¹⁾によって、静注用リドカイン注射液のけいれん重積状態を含むてんかん重積状態に対する使用を、社会保険診療報酬支払基金に請求することが認められた。リドカイン添付文書に記載されている効能・効果には変更がなく、厚生労働大臣が承認した適応が拡大されたわけではない。使用法の項で述べるように、リドカインのてんかん重積状態の乳幼児に対する使用は、わが国では適応外使用ではあるが、有用性について多くの報告があり、保険請求が認められたものであろう。(厚生労働省が支払基金に対して医薬品の適応外使用請求を例外的に認める措置は、「55年通知」と呼ばれる厚生省保険局長通知に拠っている。)上記の適応外使用が保険診療として認められたことは、医師の裁量によって使用する根拠となる。仮に保険診療として許容された通常の使用で重篤な事態が発生したとしても、偶発症・合併症と評価され、適応外使用という点から医師の責任が問われる可能性は低いと考えられる。

3) 使用法

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

- ①硬膜外麻酔、伝達麻酔、浸潤麻酔には、リドカイン塩酸塩として、1回200mg(0.5%注：40mL、1%注：20mL、2%注：10mL)を最大用量として、脊髄くも膜下麻酔には1回100mgを最大用量として、各々それ以下の用量で適宜増減して用いる。
- ②抗生物質製剤を筋注する場合の疼痛緩和のための溶解液には15mg以下で用いる。
- ③外用液には200mg以下で、ビスカスには1回300mg以下で、外用ゼリーは尿道麻酔で男性には300mg以下、女性には100mg以下で用いる。
- ④気管挿管には適当量用いる。ただし、術後喉頭痛の原因となりうるのでスプレー噴霧は推奨しないとする報告がある¹⁰⁾。
- ⑤貼付薬は1回1枚として、静脈留置針穿刺部位に穿刺の30分以上前に貼付し、貼付剤を除去して直ちに穿刺する。
- ⑥外用クリーム剤は通常、小児等には、レーザー照射予定部位又は注射針・静脈留置針穿刺予定部位に10cm²あたり本剤1gを、密封法(ODT)により60分間塗布する。なお、1回あたりの塗布量及び塗布時間は添付文書に月齢と体重ごとに記載されており、厳守すること。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①注射液には保存剤としてメチルパラベンが、添加物としてピロ亜硫酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が添加されることがある。また点眼剤にはクロロブタノールが、ビスカス・ゼリー・クリーム剤にはメチルパラベン、プロピルパラベンが添加されることがあ

る。

②長期間の持続静注を行う場合には、刺激伝導系抑制、心筋抑制や、意識障害、全身痙攣などの重篤な中枢神経症状を引き起こす可能性があるため、定期的に血中濃度を測定する必要がある。

表 リドカイン製剤と適応

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

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

(2) 禁忌

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

(3) 慎重投与

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

(4) 副作用

①刺激伝導系抑制、ショック

ときにPQ間隔延長またはQRS幅増大等の刺激伝導系抑制、徐脈、血圧低下、ショック、意識障害等を生じ、まれに心停止やアナフィラキシーショックを起こす。

②中枢神経症状

初期症状として不安、興奮、多弁、口周囲の知覚麻痺、舌の痺れ、ふらつき、聴覚過敏、耳鳴り、視覚障害、振戦などがあらわれる。症状が進行すると意識障害、全身痙攣があらわれる。

③アレルギー反応

蕁麻疹等の皮膚症状、浮腫等をきたすことがある。

④悪性高熱症類似の症状

まれに原因不明の頻脈・不整脈・血圧変動、急激な体温上昇、筋強直、チアノーゼ、過呼吸、発汗、アシドーシス、高カリウム血症、ミオグロビン尿などを伴う重篤な悪性高熱があらわれることがある。

(5) 高齢者

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

(6) 小児

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

5) 参考文献

- 1) Kasaba T, Onizuka S, Takasaki M : Procaine and mepivacaine have less toxicity in vitro than other clinically used local anesthetics. *Anesth Analg* 2003 ; 97 : 85-90
- 2) Lidocaine Drug Information, provided by Lexi-Comp. <<http://www.merck.com/mmpe/lexicomp/lidocaine.html#N100E6E>>
- 3) Nation RL, Triggs EJ, Selig M : Lignocaine kinetics in cardiac patients and aged subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1977 ; 4 : 439-448
- 4) Fukuda T, Kakiuchi Y, Miyabe M, et al : Plasma lidocaine, monoethylglycinexylidide, and glycinexylidide concentrations after epidural administration in geriatric patients. *Reg Anesth Pain Med* 2000 ; 25 : 268-273
- 5) Moisés EC, Duarte LD, Cavalli RD, et al : Pharmacokinetics of lidocaine and its metabolite in peridural anesthesia administered to pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Eur J Clin Pharmacol* 2008 ; 64 : 1189-1196
- 6) Burm AG : Clinical pharmacokinetics of epidural and spinal anaesthesia. *Clin Pharmacokinet* 1989 ; 16 : 283-311
- 7) Araujo MC, Sinnott CJ, Strichartz GR : Multiple phases of relief from experimental mechanical allodynia by systemic lidocaine : responses to early and late infusions. *Pain* 2003 ; 103 : 21-29
- 8) Mohr B : Safety and effectiveness of intravenous regional anesthesia (Bier block) for outpatient management of forearm trauma. *Can J Emerg Med* 2006 ; 8 : 247-250
- 9) Haller I, Hausott B, Tomaselli B, et al : Neurotoxicity of lidocaine involves specific activation of the p38 mitogen-activated protein kinase, but not extracellular signal-regulated or c-jun N-terminal kinases, and is mediated by arachidonic acid metabolites. *Anesthesiology* 2006 ; 105 : 1024-1033
- 10) Maruyama K : Effect of additives in lidocaine spray on postoperative sore throat, hoarseness and dysphagia after total intravenous anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005 ; 49 : 463-467
- 11) 厚生労働省保険局医療課長通知，保医発 0928 第 1 号．平成 23 年 9 月 28 日医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて．情報提供事例番号 175 <https://www.hospital.or.jp/pdf/14_20110928_01.pdf>

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

1) 薬理作用

(1) 作用機序

成人の項に準じる。アミド型の長時間作用性局所麻酔薬レボブピバカインは、ラセミ体であるブピバカインのS(-)-エナンチオマー(光学異性体)である。神経のナトリウムチャンネルに作用し、膜を脱分極したときに起こるNa⁺の膜透過性の一過性増大を減少または消失させることにより刺激伝導を遮断し、局所麻酔作用を発現する。心臓のカリウムチャンネルおよびナトリウムチャンネルに対する作用は、ブピバカインより弱いので、心毒性も弱い。

(2) 薬効

各種神経の伝導遮断による局所麻酔作用。硬膜外麻酔(鎮痛)および末梢神経ブロックで効果を発揮する。小児の仙骨硬膜外麻酔もしくは腰部・胸部硬膜外麻酔において、レボブピバカインの鎮痛作用は、ロピバカイン、ブピバカインと同等であり^{1,2,3)}、鎮痛持続時間も同等である²⁾。レボブピバカインの運動神経遮断作用は、ロピバカインと同等であり、ブピバカインよりも弱い^{1,2,3)}。

(3) 薬物動態

- ①生後16.1±22.7カ月(範囲0.6～98カ月)の小児に、レボブピバカインによる硬膜外麻酔(単回仙骨硬膜外麻酔または持続腰部硬膜外麻酔)を行った場合、分布容積V_d=189L/70kgであった。クリアランスCLは年齢および体重に影響され、生後1か月で5.8L/hr/70kg、生後6か月で22.1 L/hr/70kgであった。最高血中濃度到達時間T_{max}は、生後1か月で2.2時間、生後6か月で0.75時間であった。1か月、3か月、6か月、1歳、5歳、8歳において、血中レボブピバカイン濃度が0.5μg/mlになる投与速度は、それぞれ0.08、0.18、0.23、0.25、0.22、0.2mg/kg/hrであった⁴⁾。
- ②3～6カ月の小児に、レボブピバカインによる持続仙骨硬膜外を行った場合、初回2mg/kg投与後1時間の血中濃度は0.30μg/ml(範囲0.20～0.70μg/ml)、それに続いて0.2mg/kg/hrで47時間持続投与を行った後の血中濃度は1.21μg/ml(範囲0.07～1.85μg/ml)であった。この間alpha1-acid glycoprotein(AAG)の血中濃度は上昇し、蛋白非結合のレボブピバカイン濃度は約0.03μg/mlで安定していた⁵⁾。
- ③1～5歳の小児に、レボブピバカイン0.4mg/kgによるTAPブロックを行った場合、T_{max}=22.5分、総レボブピバカインのC_{max}=0.379 μg/ml(最高値1.360μg/ml)であり、ロピバカインでの中毒域とされる2.2μg/mlよりは十分低かった。また蛋白非結合レボブピバカインのC_{max}=3.95ng/ml(最高値15.1ng/ml)であった⁶⁾。

2) 適応

(1) 硬膜外麻酔

(2) 硬膜外術後鎮痛

(3) 末梢神経ブロック・伝達麻酔

3) 用法

(1) 硬膜外麻酔

①仙骨硬膜外麻酔

小児の単回仙骨硬膜外麻酔では0.15～0.2%レボブピバカインを用いる^{7,8,9)}。投与量は期待する疼痛遮断域、手術部位、年齢、体重、全身状態等により適宜減量する。目安として陰部、肛門手術では0.5～0.75mL/kg、下肢手術では1mL/kg、鼠径部・下腹部手術では1～1.25mL/kgを用いる⁹⁾。

小児鼠径部手術を対象として、各種濃度のレボブピバカイン1mL/kgによる仙骨硬膜外麻酔を行ったdose-response studyでは、レボブピバカインのEC₅₀、EC₉₅はそれぞれ0.069%、0.2%⁷⁾、0.109%、0.151%⁸⁾であった。また、鼠径部手術に0.2%レボブピバカイン1mL/kg(2mg/kg)を用いた場合、鎮痛のオンセットは11.4分、持続時間は5.75時間であった²⁾。

②硬膜外麻酔

小児の硬膜外麻酔として、0.175～0.25%レボブピバカインを用いる^{10,11)}。投与量は期待する疼痛遮断域、手術部位、年齢、体重、全身状態等により適宜減量する。目安として初回投与量として0.25～0.5mL/kgを投与する。一回最大投与量は、6か月未満では2mg/kg、6か月以上では2.5～3mg/kgを超えないようにする^{12,13)}。

(2) 硬膜外術後鎮痛

小児の硬膜外持続鎮痛として、0.0625%～0.125%レボブピバカインを持続投与する。投与量は期待する疼痛遮断域、手術部位、年齢、体重、全身状態等により適宜減量するが、生後6か月未満では0.2～0.25mg/kg/hr、6か月以上では0.4～0.5mg/kg/hrを超えないようにする^{10,12,13)}。

(3) 末梢神経ブロック・伝達麻酔

小児の末梢神経ブロック(腸骨鼠径・腸骨下腹神経ブロック、TAPブロック、腕神経叢ブロックや大腿神経ブロックなど)に対して、レ

ボブピバカインを、小児での一回最大投与量(6カ月未満では2mg/kg、6カ月以上では2.5～3mg/kg^{12,13)})を超えない範囲で使用する。各
ブロックの投与量に明確な規定はないが、目安として、小児に対する単回投与として0.125～0.25%レボブピバカインを部位に応じて0.1
～0.5mL/kgを投与する¹²⁾。また持続投与を行う場合は、生後6カ月未満では0.2～0.25mg/kg/hr、6カ月以上では0.4～0.5mg/kg/hrを超え
ない量とする^{12,13)}。

4) 注意点(小児)

(1) 小児に区域麻酔を行う際は、局所麻酔薬中毒などの合併症のリスクを減らすため、

①十分なモニタリング下で小児の区域麻酔に精通したものが施行し、脂肪乳剤および蘇生の準備を行っておく。

②投与量は最大投与量以下、かつ必要最小限とし、投与後は十分な観察を行う。

③血管内投与や神経損傷を防ぐため、超音波ガイド下の施行、少量分割投与、注入抵抗の確認、テストドーズなどの方法を併用する。

(2) 一回最大投与量

レボブピバカインは血漿中のAAGと主に結合し、一部はアルブミンと結合する。AAGの生下時の濃度は成人の20～50%であり、9か月
ごろまでに徐々に上昇し、1歳になるころには成人と同様になる¹⁴⁾。一方、手術後はAAGの血中濃度は上昇する。AAGの濃度が低いこ
とで蛋白非結合のレボブピバカイン濃度が上昇するため、特に6か月未満の小児では一回投与量を減量する。小児での一回最大投与量
は、6か月未満では2mg/kg、6か月以上では2.5～3mg/kgである^{12,13)}。

(3) 持続最大投与量

レボブピバカインの持続投与を行う場合、新生児・乳児ではクリアランスが低下しているため、投与量を減量する。チトクロームP450
のCYP3A4、CYP1A2が未熟であることによると示唆される⁴⁾。最大の持続投与量は、生後6カ月未満では0.2～0.25mg/kg/hr、6か月以
上では0.4～0.5mg/kg/hrである^{12,13)}。

5) 参考文献

- 1) Ivani G, De Negri P, Lonnqvist PA, et al: Caudal anesthesia for minor pediatric surgery: a prospective randomized comparison of ropivacaine 0.2% vs levobupivacaine 0.2%. Paediatr Anaesth 2005; 15: 491-494
- 2) Breschan C, Jost R, Krumpholz R, et al: A prospective study comparing the analgesic efficacy of levobupivacaine, ropivacaine and bupivacaine in pediatric patients undergoing caudal blockade. Paediatr Anaesth 2005; 15: 301-306
- 3) De Negri P, Ivani G, Tirri T, et al: A comparison of epidural bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on postoperative analgesia and motor blockade. Anesth Analg 2004; 99: 45-48
- 4) Chalkiadis GA, Anderson BJ: Age and size are the major covariates for prediction of levobupivacaine clearance in children. Paediatr Anaesth 2006; 16: 275-282
- 5) Vashisht R, Bendon AA, Okonkwo I, et al: A study of the dosage and duration for levobupivacaine infusion by the caudal-epidural route in infants aged 3-6 months. Paediatr Anaesth 2019; 29: 161-168
- 6) Sola C, Menace C, Bringuier S, et al: Transversus abdominal plane block in children: efficacy and safety: a randomized clinical study and pharmacokinetic profile. Anesth Analg 2019; 128: 1234-1241
- 7) Ingelmo P, Frawley G, Astuto M, et al: Relative analgesic potencies of levobupivacaine and ropivacaine for caudal anesthesia in children. Anesth Analg 2009; 108: 805-813
- 8) Yao YS, Qian B, Chen BZ, et al: The optimum concentration of levobupivacaine for intra-operative caudal analgesia in children undergoing inguinal hernia repair at equal volumes of injectate. Anaesthesia 2009; 64: 23-26
- 9) Johr M, Berger TM: Caudal blocks. Paediatr Anaesth 2012; 22: 44-50
- 10) Lerman J, Nolan J, Eyres R, et al: Efficacy, safety, and pharmacokinetics of levobupivacaine with and without fentanyl after continuous epidural infusion in children: a multicenter trial. Anesthesiology 2003; 99: 1166-1174
- 11) Ingelmo P, Locatelli BG, Frawley G, et al: The optimum initial pediatric epidural bolus: a comparison of four local anesthetic solutions. Paediatr Anaesth 2007; 17: 1166-1175
- 12) Flack S, Lang RS: Regional anesthesia. In Davis PJ, Cladis FP, et al (eds); Smith's Anesthesia for Infants and Children 9th ed. Elsevier Mosby, Philadelphia, 2016, pp462
- 13) Good practice in postoperative and procedural pain management 2nd.ed, 2012. Paediatr Anaesth 2012; 22 Suppl 1: 67 (Clinical Guideline)
- 14) Oda Y. Pharmacokinetics and systemic toxicity of local anesthetics in children. J Anesth 2016; 30: 547-550

レミフェンタニル塩酸塩 remifentanil hydrochloride

(別名:塩酸レミフェンタニル)

●II 鎮痛薬・拮抗薬の「レミフェンタニル塩酸塩」の頁へ ●IX 産科麻酔薬の「レミフェンタニル塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序

μ オピオイド受容体に対するアゴニストである。ナロキソンにより作用は拮抗される。

(2) 薬効

イソフルランのMACを50%低下させるのに必要な血漿濃度と比較すると、フェンタニルとほぼ同等(フェンタニルを1とした相対効力は1.2)である¹⁾。

(3) 薬物動態

- ①高脂溶性(pH7.3での1-オクタノール/緩衝液の分配係数17.9)のために血液脳関門を速やかに通過する。このため、効果部位である脳内濃度と血中濃度が1.5～10分と短時間で平衡状態に達する。したがって、作用発現が速やかである。
- ②代謝は血液中・組織内の非特異的エステラーゼにより速やかに行われ、代謝物であるレミフェンタニル酸の効力は低いため、血中消失速度は速く、除去半減期は8～20分と短時間であり、肝・腎の臓器機能障害による薬物動態への影響がない。
- ③分布容積が小さく、再分布が早く、排泄半減期が短いので、持続投与時間にかかわらず、context-sensitive half-timeは3～5分と一定している。
- ④レミフェンタニルの代謝は肝・腎などの臓器に依存しないため、新生児を含む小児でも成人と同等の代謝が行われる。Rossらは、新生児から17歳までの異なる年齢層の患者において、レミフェンタニルの血中濃度半減期に差がないことを報告している^{a)}。

2) 適応

(1) 成人：全身麻酔の導入および維持における鎮痛

(2) 小児：全身麻酔の維持における鎮痛

本邦では当初、レミフェンタニルの小児への使用は使用経験が少ないという理由から保険適応外であった。現在では、先発薬(商品名アルチバ)の小児に対する使用は添付文書で認められているが、後発薬(商品名レミフェンタニル)は未だ認められていない。しかし、レミフェンタニルは世界中で新生児を含む小児に対し使用されており^{b,c,d)}、多くの臨床研究がその有効性、安全性を示している。

(3) 新生児、小児集中治療における鎮静(保険適応外)

人工呼吸中の鎮静薬としての使用は添付文書では認められていないが、海外では人工呼吸管理中の早産児、新生児にレミフェンタニルを投与することにより良好な鎮静管理が可能で、人工呼吸器離脱も速やかであったという報告が複数ある^{e,f,g)}。

3) 用法

(1) 持続静注

通常、持続静注は0.25～0.5 μ g/kg/minの速度で開始する。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。いずれにおいても、循環変動に合わせて投与量を調節する。また、レミフェンタニルは投与中止に伴い速やかに血中濃度が低下するため、手術終了時まで持続投与を続ける。

(2) 単回静注

副作用である筋硬直や血圧低下、徐脈が生じる可能性があるため、注意が必要である。麻酔導入時、持続静注開始前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2～5分間隔で単回静注することも可能である。

(3) 小児における用法(単回静注または持続静注による)

①単回投与

レミフェンタニルは心機能自体を抑制しないが、単回投与した場合、極度の徐脈を呈することがある²⁶⁾。したがって、単回投与を避けるのが望ましい。単回投与が必要な場合は、アトロピンで前処置をしておくといふ。

②持続投与

持続静注は0.25～0.5 μ g/kg/minの速度で開始する。効果があらわれるのを数分待つことで、単回投与による副作用を避けることができる。患者のバイタルや手術侵襲などに応じて、投与量を調節する。レミフェンタニルは投与中止に伴い、速やかに血中濃度が低下するため、手術終了時まで持続投与を続ける。

(4) 新生児、小児の集中治療における鎮静

鎮静を目的とするレミフェンタニルの至適投与量は定まっていないが、海外の文献は0.15～1.0 μ g/kg/minの持続投与で早産児、新生児の鎮静を重大な合併症を起こすことなく行えたことを報告している^{e,f,g)}。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①呼吸抑制ならびに循環抑制が予測されるため、気道確保や呼吸監視などが施行可能な状況下で使用し、心電図や血圧の測定など循環監視をする必要がある。
- ②作用消失が速やかであるため、レミフェンタニル投与中止前または直後に鎮痛薬を投与し、適切な術後痛管理を施行する²⁾。
- ③鎮静作用が軽度であるため、意識消失を得るためにはレミフェンタニルに全身麻酔薬を併用しなければならない。
- ④BMI25以上の肥満患者では、実体重から投与量を決定することは避けるべきであり³⁾、標準体重を基準にして投与量を決定することが望ましい。

(2) 禁忌

- ①レミフェンタニルの成分またはフェンタニル系化合物に対して過敏症の既往がある患者に投与してはならない。
- ②添加物として神経毒性をもつグリシンを含むため、硬膜外腔および脊髄くも膜下腔への投与を行ってはならない。

(3) 副作用⁴⁾

①筋硬直

筋硬直により換気困難に陥る可能性がある。これはレミフェンタニルの投与速度を緩徐にした場合、発生頻度を低下させることが可能とされ、単回静注を避けた場合には発生頻度は0.3%となる⁵⁾。導入中に筋硬直が生じた際には、筋弛緩薬を投与することで対処できる。

②呼吸抑制

呼吸数の低下を主体とした呼吸抑制がみられる。レミフェンタニル使用中には、SpO₂などの呼吸監視が必要となる。レミフェンタニルの力価はフェンタニルとほぼ同等と考えられるため、レミフェンタニルの呼吸抑制もフェンタニル同様に効果部位濃度2~3ng/mL以上で起こると考えられる。レミフェンタニル0.1μg/kg/minであっても呼吸抑制は発生し⁶⁾、英国における添付文書ではこの投与量により血中濃度は2.6ng/mLまで上昇するとされている。したがって、局所麻酔施行時などの鎮痛手段としてレミフェンタニルを用いる場合(保険適応外)、0.03~0.05μg/kg/minの投与量にとどめ、SpO₂による呼吸監視を行うべきである。

③血圧低下・徐脈

他のオピオイドと同様に、中枢神経系を介して血圧低下と徐脈がみられる。しかし、薬物代謝が速やかであるため、投与速度の減速と投与量の減量に加えて輸液負荷、昇圧薬ならびにアトロピン投与に反応する。

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使用後と比較すると多い⁷⁾。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⁸⁾とNSAIDs投与⁹⁾、後者の場合はデクスメデトミジンやクロニジンといった選択的α₂アドレナリン受容体アゴニスト^{10,11)}、マグネシウム¹²⁾、ケタミン¹³⁾、ペチジン投与¹⁴⁾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。また、opioid transitionは術後痛対策の点でも重要である。

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用後と比較すると多い¹⁵⁾。予防法として、ケタミン¹⁶⁾やデクスメデトミジン¹⁷⁾などの薬剤投与が挙げられている。

(4) 高齢者

感受性が亢進し、分布容積が小さくなり、クリアランスも低下するため、血圧低下などの副作用が現れやすい。したがって、開始用量の半減など、患者の全身状態を観察しながら投与量を決定し、慎重投与を行う¹⁸⁾。

(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)

(6) 小児

- ①レミフェンタニルは新生児でも速やかに代謝されるが、新生児は呼吸抑制に対する閾値が低いいためわずかな血中濃度でも呼吸抑制をきたす可能性がある。特に未熟児にレミフェンタニルを使用した場合はしばらくの間、呼吸モニタリングを継続する必要がある。
- ②扁桃摘出・アデノイド切除術の麻酔にレミフェンタニルを使用した患者はフェンタニルを使用した患者に比べて術後疼痛が強かったことが報告されている。レミフェンタニルは鎮痛効果消失が早いこと、覚醒前に十分な予防的鎮痛処置を行う必要がある¹⁾。
- ③腹腔鏡手術の際に高流量(0.6~0.9μg/kg/min)のレミフェンタニルを使用した患者は生食もしくは通常量を投与されていた患者よりも術後に多くのフェンタニルを必要としたことが報告されている¹⁾。また、側湾症手術において、レミフェンタニルで麻酔維持された患者はモルヒネで麻酔維持された患者よりも術後疼痛が強いことが報告されており、麻酔中のレミフェンタニル投与が急速耐性、痛覚過敏を生じさせる可能性が指摘されている。

5) 参考文献

- 1) Lang E, Kapila A, Shlugman D, et al: Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanyl. Anesthesiology 1996; 85: 721-728
- 2) Albrecht S, Schuttler J, Yarmush J: Postoperative pain management after intraoperative remifentanyl. Anesth Analg 1999; 89: S40-S45

- 3) Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, et al: Remifentanyl pharmacokinetics in obese versus lean patients. *Anesthesiology* 1998; 89: 562-573 1 2
- 4) Fukuda K: Intravenous opioid anesthetics. In Miller RD(eds): *Anesthesia*, 6th ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp379-437 3 4
- 5) Joshi GP, Warner DS, Twersky RS, et al: A comparison of the remifentanyl and fentanyl adverse effect profile in a multicenter phase IV study. *J Clin Anesth* 2002; 14: 494-499 5 6
- 6) Lauwers M, Camu F, Breivik H, et al: The safety and effectiveness of remifentanyl as an adjunct sedative for regional anesthesia. *Anesth Analg* 1999; 88: 134-140 7 8
- 7) Hoshijima H, Takeuchi R, Kuratani N, et al. Incidence of postoperative shivering comparing remifentanyl with other opioids: a meta-analysis. *J Clin Anesth* 2016; 32: 300-312. 9 10
- 8) Pu Y, Cen G, Sun J, et al: Warming with an underbody warming system reduces intraoperative hypothermia in patients undergoing laparoscopic gastrointestinal surgery. *Int J Nurs Stud* 2014; 51: 181-189 11 12
- 9) Li X, Zhou M, Xia Q, et al: Effect of parecoxib sodium on postoperative shivering: a randomized, double-blind clinical trial. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31: 225-230 13 14
- 10) Aouad MT, Zeeni C, Al Nawwar R, et al. Dexmedetomidine for improved quality of emergence from general anesthesia: a dose-finding study. *Anesth Analg*. 2019; 129: 1504-1511 15 16
- 11) Lewis SR, Nicholson A, Smith AF, et al. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of shivering following general anaesthesia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 8: CD011107 17 18
- 12) Ryu JH, Kang MH, Park KS, et al. Effects of magnesium sulphate on intraoperative anaesthetic requirements and postoperative analgesia in gynaecology patients receiving total intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth* 2008; 100: 397-403 19 20
- 13) Zhou Y, Mannan A, Han Y, et al: Efficacy and safety of prophylactic use of ketamine for prevention of postanesthetic shivering: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol*. 2019; 19: 245 21 22
- 14) Kranke P, Eberhart LH, Roewer N, et al: Single-dose parenteral pharmacological interventions for the prevention of postoperative shivering: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2004; 99: 718-727 23 24
- 15) Santonocito C, Noto A, Crimi C, et al: Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia: current perspectives on mechanisms and therapeutic strategies. *Local Reg Anesth*. 2018; 11: 15-23 25 26
- 16) Garcia-Henares JF, Moral-Munoz JA, Salazar A, et al: Effects of ketamine on postoperative pain after remifentanyl-based anesthesia for major and minor surgery in adults: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2018; 9: 921 27 28
- 17) Qiu H, Sun Z, Shadhiya F, et al. The influence of dexmedetomidine on remifentanyl-induced hyperalgesia and the sex differences. *Exp Ther Med*. 2018; 16: 3596-3602 29 30
- 18) Minto CF, Schnider TW, Egan TD, et al : Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology* 1997; 86: 10-23 31 32
- a) Ross AK, Davis PJ, Dear Gd GL et al : Pharmacokinetics of remifentanyl in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. *Anesth Analg* 2001 ; 93 : 1393-1401 33 34
- b) Kamata M, Tobias J: Remifentanyl: applications in neonates *J Anesth* (2016) 30:449-460 35
- c) Davis PJ, Galinkin JL, McGowan FX et al : A randomized multicenter study of remifentanyl compared with halothane in neonates undergoing pyloromyotomy 1. Emergence and recovery profiles. *Anesth Analg* 2001 ; 93 : 1380-1386 36 37
- d) Galinkin JL, Davis PJ, McGowan FX et al : A randomized multicenter study of remifentanyl compared with halothane in neonates undergoing pyloromyotomy 2. Perioperative breathing patterns in neonates with pyloric stenosis. *Anesth Analg* 2001 ; 93 : 1387-1392 38 39
- e) Welzing L, Oberthuer A, Junghaenel S et al. Remifentanyl/midazolam versus fentanyl/midazolam for analgesia and sedation of mechanically ventilated neonates and young infants: A randomized controlled trial. *Intensive Care Medicine* 2012; 38:1017-1024 40 41
- f) Giannantonio C, Sammartino M, Valente E et al: Remifentanyl analgesia/sedation in preterm newborns during mechanical ventilation. *Acta Paediatrica* 2009; 98:1111-1115 42 43
- g) Silva Y, Gomez R, Marcatto J et al : Early awakening and extubation with remifentanyl in ventilated premature neonates. *Paediatr Anaesth* 2008; 18:176-183 44 45
- h) Chanavaz C, Tirel O, Wodey E, et al : Haemodynamic effects of remifentanyl in children with and without intravenous atropine. An echocardiographic study. *Br J Anaesth* 2005 ; 94 : 74-79 46 47
- i) Davis PJ, Finkel JC, Fazi L, et al : A randomized, double-blinded study of remifentanyl vs fentanyl for tonsillectomy & adenoidectomy surgery in pediatric ambulatory surgical patients. *Anesth Analg* 2000 ; 90 : 863-871 48 49
- j) Kim SH, Lee MH, Seo H et al: Intraoperative Infusion of $0.6-0.9 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ Remifentanyl Induces Acute Tolerance in Young Children after Laparoscopic Ureteroneocystostomy. *Anesthesiology* 2013; 118:337-343 50 51

- k) Crawford MW, Hickey C, Zaarour C, et al : Development of acute opioid tolerance during infusion of remifentanyl for pediatric scoliosis surgery. Anesth Analg 2006 ; 102 : 1662-1667

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

ロキソプロフェンナトリウム水和物 loxoprofen sodium hydrate

●XI ペインの「ロキソプロフェンナトリウム水和物」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序・薬効

非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)の1つであり、プロスタグランジン(PG)の合成酵素シクロオキシゲナーゼ-1(COX-1)とシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)の両方を阻害することにより、炎症や発熱を引き起こす PG の生合成を抑制する。ロキソプロフェンは化学構造上、酸性NSAIDsであるプロピオン酸系に分類される。解熱、鎮痛、消炎作用を比較的均等に持つ^{1,2)}。

(2) 薬物動態

生体内に吸収されてから薬理活性のある物質に変化し、効力を発揮するプロドラッグ型のNSAIDsである。経口投与した場合、胃腸管の中では不活性であり、腸管から吸収されておもに肝臓で代謝されてシクロオキシゲナーゼ阻害作用のある活性物質trans-OH 体に変換される³⁾。そのためNSAIDsの最も一般的な副作用である胃腸障害が少ない。投与後約50分でtrans-OH体の血中濃度は最高に達し、半減期は約75分である。未変化体、trans-OH体は肝臓でグルクロン酸抱合され、約50%が投与後8時間までに尿中に排泄される。

2) 適応

〈内用剤(錠剤、散剤、内服液)〉

(1) 関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、歯痛、手術後、外傷後ならびに抜歯後の鎮痛・消炎

(2) 急性上気道炎(急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む)の解熱・鎮痛

〈外用剤(貼付剤、ゲル剤、スプレー剤)〉

(1) 変形性関節炎、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛

3) 用法

(1) 内用剤

- ①上記適応の(1)の場合、通常、成人はロキソプロフェンナトリウム(無水物として)1回60mg、1日3回経口服用する。頓用の場合は、1回60～120mgを経口服用する。年齢、症状により適宜増減する。空腹時の服用は避けさせることが望ましい。
- ②上記適応の(2)の場合、通常、成人はロキソプロフェンナトリウム(無水物として)1回60mgを頓用する。年齢、症状により適宜増減する。原則として1日2回までとし、1日最大180mgを限度とする。空腹時の服用は避けさせることが望ましい。
- ③術後鎮痛に用いる場合は、術後、特に全身麻酔覚醒直後の経口投与は不適であり、実際には経口摂取が可能になってからの術後鎮痛に用いることが多い。
- ④内服薬として、1g中ロキソプロフェンナトリウム113.4mg(無水物として100mg)を含有した散剤や、10mLにロキソプロフェンナトリウム水和物68.1mg(無水物として60mg)を含有する内服液もある。

(2) 外用剤

ロキソプロフェンナトリウム(無水物として50mgまたは100mg)を主成分とする経皮吸収型の貼付剤(テープ、パップ)と外用の1%ゲル剤、スプレー剤が販売されており、貼付剤は、1日1回、患部に貼付し、ゲル剤とスプレー剤は適量を1日数回患部に塗布、噴霧する。傷口や粘膜、湿疹や発疹の部位を避けて外用する。体内(血液中)にほとんど吸収されないため、全身性の副作用は少ない。

4) 注意点

(1) 禁忌・副作用

消化管に対する副作用が少ないとはいえ、基本的には他のNSAIDsと同様の禁忌・副作用がある。

①禁忌

a) 内服

消化性潰瘍、重篤な血液の異常、重篤な肝障害、重篤な腎障害、重篤な心機能不全、本薬の成分に対する過敏症歴、アスピリン喘息またはその既往歴を持つ患者、および妊娠末期の患者

b) 貼付剤

本薬の成分に対して過敏症歴、アスピリン喘息またはその既往歴がある患者

②重篤な副作用

a) 内服

ショック、アナフィラキシー様症状(血圧低下、蕁麻疹、喉頭浮腫、呼吸困難など)、無顆粒球症、溶血性貧血、白血球減少、血小板減少、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、急性腎不全、ネフローゼ症候群、間質性腎炎、うっ血性心不全、間質性肺炎(発熱、咳嗽、呼吸困難)、消化管出血・消化管穿孔(小腸、大腸からの吐血、下血、血便やそれに

伴うショック)、肝機能障害、黄疸、劇症肝炎、喘息発作、無菌性髄膜炎(発熱、頭痛、嘔気・嘔吐、項部硬直、意識混濁など)、横紋筋融解症、再生不良性貧血	1
b) 貼付剤	3
全身的な副作用はほとんどないが、ショック、アナフィラキシー(血圧低下、蕁麻疹、喉頭浮腫、呼吸困難等)、貼付部位の掻痒、紅斑、接触性皮膚炎、皮疹等が生じることがある。その他、まれではあるが、胃不快感、上腹部痛、下痢、軟便、AST・ALT・ γ -GTP上昇が起こることがある。経皮吸収型製剤も微量ながら皮膚から薬効成分が全身に吸収されるので、気管支喘息患者には慎重に使用する。	4
③その他の副作用	8
過敏症状、消化性潰瘍、腹痛・心窩部不快感等の消化器症状、AST・ALT・ALP・ γ -GTP上昇、浮腫、動悸、血尿、尿蛋白	9
④高齢者	10
副作用が現れやすく、少量から開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与する。	11
⑤妊産婦・授乳婦	12
a) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、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。	13
b) 分娩遅延や胎児動脈管収縮が生じうるため、妊娠末期の使用を避ける。	14
c) 乳汁移行性が示されており、やむを得ず投与する場合は授乳を中止する。	15
⑥小児	16
小児に対する安全性は確立していない。	17
(2) 併用注意	18
①本薬との併用で作用が弱まる薬物	19
チアジド系利尿降圧薬、ACE阻害薬(腎機能を悪化させるおそれがある)	20
②本薬との併用で作用が強まる薬物	21
スルフォニルウレア系糖尿病用薬〔糖尿病用薬(スルフォニルウレア系)〕、クマリン系抗凝血薬、第Xa因子阻害剤炭酸リチウム製剤、メト レキサート	22
③ニューキノロン系抗菌剤との併用で痙攣誘発作用を増強することがある(中枢神経系のGABA受容体への結合を阻害するため)。	24
5) 参考文献	26
(内用剤)	27
1) 比嘉康宏, 柳沢徹, 渡辺礼次郎, 他. 腰痛症に対するCS-600 (Loxoprofen Sodium)の臨床効果. 薬理と治療. 1983;08;11(8):3235-3248	28
2) 内田安信, 成田令博, 久代秀郎, 他. 抜歯後疼痛に対するCS-600 (Loxoprofen sodium)の臨床評価 二重盲検法による多施設協同研究. 歯科薬物療法. 1984;06;3(1):32-48	29
3) 長屋郁郎, あべ松紀雄, 三浦隆行, 他. 抗炎症鎮痛剤CS-600の手術および外傷後疼痛に対する臨床評価 メフェナム酸を対照薬とする二重盲検比較試験. 臨床医薬. 1985;03;1(1):69-89	30
4) 菅原幸子, 塩川優一, 小坂志朗, 他. 慢性関節リウマチに対するLoxoprofen sodium (CS-600)の長期投与試験成績 多施設共同研究. 臨牀と研究. 1985;10;62(10):3395-3412	31
5) 勝正孝, 松岡康夫, 入交昭一郎, 他. 急性上気道炎に対するLoxoprofen sodium(CS-600E)の臨床評価 多施設二重盲検法によるIbuprofenとの比較. 臨床医薬. 1993;10;9(10):2299-2320	32
6) 菅原幸子, 黒木良克, 立石昭夫, 他. 変形性膝関節症に対するロキソプロフェンナトリウム含有水性貼付剤(ロキソニンパップ100mg)の臨床効果 ロキソプロフェンナトリウム錠とのダブルダミー法による無作為割り付け二重盲検試験(第III相臨床試験). 臨床医薬. 2006;05;22(5):393-409	33
7) 菅原幸子, 黒木良克, 田中守, 他. 筋肉痛に対するロキソプロフェンナトリウム含有水性貼付剤(ロキソニンパップ100mg)の臨床効果 ロキソプロフェンナトリウム錠とのダブルダミー法による無作為割り付け二重盲検試験(第III相臨床試験). 臨床医薬. 2006;05;22(5):411-426	34
8) 菅原幸子, 岩崎由雄, 青木虎吉, 他. 外傷後の腫脹・疼痛に対するロキソプロフェンナトリウム含有水性貼付剤(ロキソニンパップ100mg)の臨床効果 ロキソプロフェンナトリウム錠とのダブルダミー法による無作為割り付け二重盲検試験(第III相臨床試験). 臨床医薬. 2006;05;22(5):427-442	35
	36
	37
	38
	39
	40
	41
	42
	43
	44
	45
	46
	47
	48
	49
	50
	51

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

●Ⅵ 筋弛緩薬・拮抗薬の「ロクロニウム臭化物」の頁へ ●Ⅹ 産科麻酔薬の「ロクロニウム臭化物」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序

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

(2) 薬効

- ①骨格筋の神経筋遮断作用は前述の分子構造上の特徴によりベクロニウムに比較して低力価(約1/6)となっている。オビオイドを主にしたバランス麻酔下でのED₅₀は0.170mg/kg、ED₉₀は0.268mg/kg、ED₉₅は0.305mg/kgである¹⁾。
- ②国内で実施された臨床試験において、プロポフォール麻酔下の手術患者にロクロニウム0.6mg/kg、0.9mg/kgを投与した際の作用発現時間は85秒と77秒であり、ベクロニウム0.1mg/kgを投与した際の126秒と比較して有意に早い²⁾。セボフルラン麻酔下におけるロクロニウム0.6mg/kg、0.9mg/kg投与後の平均作用持続時間は53分と73分である²⁾。ロクロニウム0.6mg/kgを投与した後、セボフルラン麻酔下の手術患者にロクロニウム0.1mg/kg、0.15mg/kg、0.2mg/kgを筋弛緩維持のために静注したとき、維持用量1回目投与時の作用持続時間の平均値はそれぞれ23分、31分、44分である²⁾。
- ③プロポフォールまたはセボフルラン麻酔下におけるロクロニウム0.6 mg/kg投与での作用持続時間はそれぞれ41分および56分である³⁾。その後維持用量0.15mg/kgを投与したときのそれぞれの作用持続時間は22分と35分であり、セボフルラン麻酔はロクロニウムの作用持続時間を延長させる³⁾。
- ④セボフルランまたはプロポフォール麻酔下の手術患者において、挿管用量として本薬0.6mg/kgを投与した後、7μg/kg/minの速度で持続注入を開始し、単収縮高がコントロール値の3～10%に維持されるよう注入速度を調節したときの注入開始後90分の平均注入速度はそれぞれ3.4μg/kg/minと7.5μg/kg/minである⁴⁾。
- ⑤臨床使用量では、迷走神経遮断作用や交感神経節遮断作用はない。
- ⑥ネオスチグミンやエドロホニウムなどのような抗コリンエステラーゼ薬によって、筋弛緩作用は拮抗される。

(3) 薬物動態

ロクロニウム0.6mg/kgを静注したときの薬物動態パラメータ⁵⁾は、分布容量は181mL/kgで、排泄半減期は75分、クリアランスは4.1mL/kg/minである。ロクロニウムは体内で代謝されず、その70%以上は肝臓を介して胆汁中に、30%以下が腎臓を介して尿中排泄される⁶⁾。代謝産物は理論上17-OH体のみであるが、その力価はロクロニウムの1/20であり、かつヒトでは検出されない⁷⁾。

「Ⅵ 筋弛緩薬・拮抗薬」参照

2) 適応

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

(1) 麻酔時の筋弛緩

(2) 気管挿管時の筋弛緩

3) 使用法

(1) 投与量

通常、成人には挿管用量としてロクロニウム0.6～0.9mg/kgを静注し、術中必要に応じて0.1～0.2mg/kgを追加投与する。作用持続時間は用量に依存して長くなるため、0.9mg/kg以上*を挿管用量として投与する際は注意する。持続注入により投与する場合は、7μg/kg/minの投与速度で持続注入を開始する。年齢、症状に応じて適宜増減する。

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。

(2) 投与経路

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

(3) 小児での使用方法

気管挿管に必要な投与量は成人と同様で0.6mg/kgで差し支えない。過去の報告からは0.3mg/kgから0.9mg/kgの範囲内での使用が推奨

される。1～5歳時を対象に作用発現時間を測定すると、90%ブロックを得るまでの時間は0.8分、100%ブロックは1.3分であった¹³⁾。1歳未満では同量投与でのブロックまでの時間は短縮し、特に6か月未満で最も短かった。乳児では0.3mg/kgで十分とも言われる¹⁴⁾。2～10歳の小児では成人と比較して同じ血中濃度を維持するためには約2倍量が必要であったと報告¹⁵⁾している。また回復に要する時間も小児では短くなった。1歳未満の乳児では成人と同様の投与量で同等の回復であった。ただしこの研究は15分程度の投与時間であった。一般的に1歳未満では投与量は少なくすることが推奨される。しかしながら2～10歳程度の小児では成人よりも必要量は多い。

12歳未満の小児を対象に維持投与をボーラスと持続で比較した研究¹⁶⁾では、どちらも効果は同等であった。中央値が6歳のボーラス群ではTOF2を維持するために平均0.38mg/kgが1時間あたりに投与された。すなわちセボフルラン麻酔中では15-20分に0.1mg/kgの追加投与でTOF2をコントロールできるようである。持続では5μg/kg/minでTOF2が維持できた。開腹手術などで深い筋弛緩を必要とする場合は5～10μg/kg/min程度必要と考えられる。

本邦の添付文書では本剤の投与方法は静脈投与に限られているが、小児麻酔でルートが確保できていない段階で筋弛緩を必要とする場合に、筋肉内投与で気管挿管が可能であったとする報告¹⁷⁾がある。乳児で1mg/kg、小児で1.8mg/kgを筋肉内投与すれば3分程度で挿管できた。

ICUでの持続投与に関してはいくつかの報告がある。古くは5～13.3μg/kg/minで必要量は患者毎に異なり最大7日間投与された¹⁸⁾。イギリスのガイドラインでは5-10μg/kg/minでの投与が推奨されているが、持続投与の合併症として筋萎縮、関節拘縮、無気肺などが指摘されており、可能であれば24時間ごとに体動が見られるまで投与中断するなど適切にモニターを行う必要がある¹⁹⁾。また持続投与中は鎮痛、鎮静が適切に投与されていることを評価することが重要と述べられている。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

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

②筋弛緩の程度を客観的に評価し、安全かつ適切に使用するために、筋弛緩モニターを必要に応じて行う。特に持続注入により投与する場合は、モニターを用いて適切に注入速度を調節する。

③本薬の筋弛緩効果を拮抗するには、スガマデクスまたは抗コリンエステラーゼ薬ならびに抗コリンエステラーゼ薬の副作用防止のためアトロピンを静注するが、筋弛緩モニターによる回復または自発呼吸の発現を確認した後に投与する。筋弛緩作用の残存による呼吸抑制、誤嚥等の合併症を防止するため、患者の筋弛緩が十分に回復したことを確認した後に抜管する。

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(再クラーレ化)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。

(2) 禁忌

本薬の成分または臭化物に対して過敏症の既往歴のある患者。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。〕

(3) 副作用

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。

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。

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。

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。

⑤その他

注入時に疼痛が認められ、静脈麻酔薬で麻酔導入後にも小児では80%以上に注入部(例えば上肢)の逃避反応を生じる。リドカイン1mg/kgの前投与により発生率は半減する⁹⁾。

(4) 高齢者

高齢者では、排泄が遅れるため作用が遷延することがある。高齢者では非高齢者と比較してクリアランスが低下(高齢者：3.67mL/min/kg、非高齢者：5.03mL/min/kg)し、高齢者における作用持続時間は非高齢者と比較して延長が認められる¹⁰⁾。

(5) 薬力学・薬物動態学に影響を及ぼす病態・疾患

①肝胆道系疾患

肝疾患、胆道疾患の患者では排泄が遅れるため作用が遷延することがある。肝硬変患者では健康成人と比較してクリアランスが低下(健康成人：3.70mL/min/kg →肝硬変患者：2.66mL/min/kg)し、作用持続時間が延長(42.3分→53.7分)する¹¹⁾。

②腎不全

腎不全患者では健康成人と比較してクリアランスが低下し、腎疾患の患者では排泄が遅れるため作用が遷延する。

③循環時間延長時	1
心拍出量の低下が認められる患者では、作用発現時間が遅延し、また作用が遷延する。	2
④神経筋疾患	3
神経筋疾患の患者(筋ジストロフィー、筋緊張症候群、先天性ミオパシー、脊髄性筋萎縮症、ギラン・バレー症候群等)またはポリオ罹患後の患者では様々な反応を示すので、十分な注意が必要である。重症筋無力症、筋無力(Eaton-Lambert)症候群の患者では、非脱分極性筋弛緩薬に対する感受性がきわめて高いため、反応をみながら少量ずつ投与する。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。	4 5 6 7 8
⑤低体温	9
低体温麻酔および低体温灌流法による人工心肺使用の患者では、作用が増強し、作用持続時間が延長する。	10
⑥ロクロニウムの作用を増強するその他の状態	11
電解質異常(低カリウム血症、低カルシウム血症、高マグネシウム血症等)、低蛋白血症、脱水症、アシドーシス、高二酸化炭素血症の患者では、ロクロニウムの作用が増強される。肥満の患者では、実体重で投与量を算出した場合、作用持続時間が延長し回復が遅延することがある。	12 13 14
⑦ロクロニウムの作用持続時間は、他の非脱分極性筋弛緩薬と比較して、個体差が大きいことが報告されている。したがって投与時には筋弛緩モニターを用いた客観的評価が不可欠である。	15 16
(6) その他の注意点	17
呼吸管理を目的として長期にわたり連続投与した際に、筋弛緩作用の遷延または四肢麻痺、ミオパシー等を生じたとの報告がある。	18
(7) 他の薬物との相互作用	19
①増強作用	20
a) 吸入麻酔薬	21
イソフルラン、セボフルラン、エンフルラン、ハロタン、エーテル等	22
b) カリウム排泄型利尿薬	23
フロセミド、チアジド系	24
c) 低カリウム血症により本薬の作用が増強されることがある。	25
d) 抗生物質(アミノグリコシド系、リンコマイシン系、ポリペプチド系、アシルアミノペニシリン系)、MAO 阻害薬、プロタミン製剤、β遮断薬、リドカイン、プビバカイン、メトロニダゾール、カルシウム拮抗薬、シメチジン、マグネシウム塩製剤、キニジン、キニーネ、リチウム塩製剤、フェニトイン	26 27 28
②減弱作用	29
a) 塩化カルシウム製剤、塩化カリウム製剤、プロテアーゼ阻害薬(ガベキサート、ウリナスタチン)	30
b) 副腎皮質ホルモン薬、抗癲癇薬(カルバマゼピン、フェニトイン)の長期前投与により、ロクロニウムの筋弛緩作用が減弱されることがある。	31 32
③可変的作用	33
a) 作用持続時間の異なる非脱分極性筋弛緩薬を逐次使用した場合、最初に使用した筋弛緩薬の作用が影響するため、投与順により、本薬の筋弛緩作用が減弱あるいは、増強することがある。	34 35
b) スキサメトニウム投与後に本薬を投与すると、本薬の筋弛緩作用が増強されることがある。また、本薬投与後、スキサメトニウムを投与すると本薬の作用が増強または減弱される。	36 37 38
5) 参考文献	39
1) Foldes FF, Nagashima H, Nguyen HD, et al : The neuromuscular effects of ORG9426 in patients receiving balanced anesthesia. Anesthesiology 1991 ; 75 : 191-196	40 41
2) 新宮 興, 増澤宗洋, 表 圭一, 他 : Org9426(臭化ロクロニウム)の筋弛緩作用－臭化ベクロニウムとの比較－. 麻酔 2006 ; 55 : 1140-1148	42 43
3) 小竹良文, 武田純三, 尾崎 眞, 他 : Org9426(臭化ロクロニウム)のボーラス投与時における麻酔薬との相互作用検討試験. 麻酔 2006 ; 55 : 873-879	44 45
4) 高木俊一, 尾崎 眞, 岩崎 寛, 他 : Org9426(臭化ロクロニウム)持続注入時における麻酔薬との相互作用. 麻酔 2006 ; 55 : 963-970	46
5) 鈴木孝浩, 佐伯 茂, 武田純三, 他 : バランス麻酔下の成人手術患者におけるOrg9426 の薬物動態, 薬力学および安全性試験. 麻酔 2006 ; 55 : 419-427	47 48
6) Khuenl-Brady K, Castagnoli KP, Canfell PC, et al : The neuromuscular blocking effects and pharmacokinetics of ORG 9426 and ORG 9616 in the cat. Anesthesiology 1990 ; 72 : 669-674	49 50
7) Wierda JM, Kleef UW, Lambalk LM, et al : The pharmacodynamics and pharmacokinetics of Org 9426, a new non-depolarizing	51

neuromuscular blocking agent, in patients anaesthetized with nitrous oxide, halothane and fentanyl. Can J Anaesth 1991 ; 38 : 430-435	1
8) Tran DTT, Newton EK, Mount VAH, et al. Rocuronium vs. succinylcholine for rapid sequence intubation: a Cochrane systematic review. Anaesthesia 2017; 72: 765-777	2
9) Shevchenko Y, Jocson JC, McRae VA, et al : The use of lidocaine for preventing the withdrawal associated with the injection of rocuronium in children and adolescents. Anesth Analg 1999 ; 88 : 746-748	3
10) Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, et al : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (Org 9426) in elderly surgical patients. Anesth Analg 1993 ; 77 : 1193-1197	4
11) van Miert MM, Eastwood NB, Boyd AH, et al : The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with hepatic cirrhosis. Br J Clin Pharmacol 1997 ; 44 : 139-144	5
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	6
13) Woelfel SK, Brandom BW, Cook DR, et al. : Effects of bolus administration of ORG-9426 in children during nitrous oxide- halothane anesthesia. Anesthesiology 1992; 76: 939-42	7
14) Driessen JJ, Robertson EN, Van Egmond J, et al : The time course of action and recovery of rocuronium 0.3mg x kg in infants and children during halothane anesthesia measured with acceleromyography Pediatr Anesth 2000; 10; 493-7	8
15) Saldien V, Vermeyen KM, Wuyts FL : Target-controlled infusion of rocuronium in infants, children, and adults: a comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic relationship. Anesth Analg 2003 ; 97: 44-9	9
16) Choi S-N, Jang Y-E, Lee J-H, et al : Comparison of rocuronium requirement in children with continuous infusion versus intermittent bolus. A randomized controlled trial. Eur J Anaesthesiol 2019; 36: 194-9	10
17) Reynolds LM, Lau M, Brown R, et al : Intramuscular rocuronium in infants and children. Dose-ranging and tracheal intubating conditions. Anesthesiology 1996; 85: 231-9	11
18) Tobias JD : Continuous infusion of rocuronium in a paediatric intensive care unit. Can J Anaesth 1996; 43: 353-7	12
19) Playfor S, Jenkins I, Boyles C, et al: Consensus guidelines for sustained neuromuscular blockade in critically ill children. Paediatr Anaesth 2007; 17: 881-7	13
	14
	15
	16
	17
	18
	19
	20
	21
	22
	23
	24
	25
	26
	27
	28
	29
	30
	31
	32
	33
	34
	35
	36
	37
	38
	39
	40
	41
	42
	43
	44
	45
	46
	47
	48
	49
	50
	51

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

(別名:塩酸ロピバカイン)

●V 局所麻酔薬の「ロピバカイン塩酸塩水和物」の頁へ

●IX 産科麻酔薬の「ロピバカイン塩酸塩水和物」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序

ロピバカインはアミド型の長時間作用性の局所麻酔薬で、pKa(解離恒数)は8.1、蛋白結合率は94%とブピバカインとはほぼ同等であるが、脂溶性はブピバカインより低く、メピバカインやリドカインよりは高い。本薬は、毒性の低いとされるS(-)エナンチオマーのみから構成されているため、中枢神経毒性の指標とされる痙攣閾値がブピバカインよりも1.5～2.5倍高く、レボブピバカインと同等である。心毒性(催不整脈作用、心収縮力低下、循環虚脱後の蘇生)においても、ブピバカインおよびレボブピバカインと比較して、ロピバカインでより毒性が低いとされている¹⁾。ただし、臨床的に同じ麻酔効果を発現するには、ロピバカインは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。

(2) 薬効

排泄半減期は18時間と報告されている。ロピバカインは肝臓で代謝を受けるが、おもにチトクロームP450の同位酵素であるCYP1A2による。代謝産物はおもに尿中に排泄され、約1%が未変化体として排泄される。代謝産物の一部は局所麻酔薬としての薬理作用を示すが、その力価はロピバカインよりも弱い。また、ロピバカインは胎盤を通過する。

(3) 薬物動態

健康成人に0.75%あるいは1%ロピバカイン20mLを硬膜外腔に単独投与したとき、血漿中最高濃度(Cmax)は約0.5時間後にそれぞれ1.06±0.32μg/mL、2.06±0.61μg/mLに達した。また硬膜外腔から体循環血への吸収は2相性で、吸収半減期はそれぞれ14分と約4時間であった。硬膜外投与時の最終排泄相の半減期の中央値は4.2時間であった。

(4) 小児における薬物動態

乳児は幼児や成人に比べてクリアランスが低い²⁾が、それ以外の薬物動態学的な指標には、乳児、幼児、成人の間に有意差はない^{2,3)}。

2) 適応

(1) 麻酔(硬膜外麻酔)

1%製剤、0.75%製剤

(2) 麻酔(伝達麻酔)

0.75%製剤、0.2%製剤

(3) 術後鎮痛(持続硬膜外投与)

0.2%製剤

(4) 浸潤麻酔

0.75%製剤、0.2%製剤

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

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

3) 用法

(1) 硬膜外麻酔

①鼠径部手術の術後鎮痛を目的とした仙骨硬膜外麻酔において、0.2%ロピバカイン1mL/kgによって4.5時間の効果持続時間が得られた。

0.1%ロピバカインでは麻酔効果が弱く、0.3%ロピバカインでは運動麻痺が増強する⁴⁾。小児・乳児における仙骨硬膜外麻酔は、0.2%ロピバカインの使用により、安全に実施できると考えられる。

②持続硬膜外投与について、3カ月から8歳までの小児を対象とした標準的な用量として、1mg/kgの単回投与後、0.4mg/kg/hrが示されている⁵⁾。新生児と幼児においても、0.2～0.4mg/kg/hrの硬膜外持続投与で、非結合ロピバカインの血漿中濃度は24時間で横ばいになり、48時間および72時間でそれ以上増加することはないことが示されている⁶⁾。

(2) 伝達麻酔

- ①神経ブロックにおいては、大量の局所麻酔薬を使用することが多いため、局所麻酔薬中毒に常に注意が必要である。長時間のブロックが必要な場合、ロピバカインはブピバカインと比較して中枢神経毒性および心血管毒性が軽微であることから、特に有用性が高い。多くの研究で0.5%および0.75%ロピバカインが、0.5%ブピバカインと比較して作用発現時間、効果持続時間、ブロック成功率において同等の効果を持つことが示されている⁷⁻⁹⁾。
- ②ボラス投与量として最大3.0mg/kgまで、持続投与として0.4mg/kg/hr、6カ月未満の乳児・新生児ではボラス投与量最大1.5mg/kgまで、持続投与0.25mg/kg/hrが推奨される¹⁰⁾。

4) 注意点

(1) ロピバカイン中毒に伴う心血管系症状

ロピバカインによる神経ブロック実施中には偶発的な血管内注入が起こる可能性があり、その結果、全身痙攣、不整脈、心停止などが起こりうる。実際2003～2008年の間に、7例の心停止が海外で、1例の心停止が本邦で報告されている。その全てで蘇生に成功しているが、1例は蘇生に難渋し、アドレナリンの静注を1mg×1回、2mg×2回、5mg×2回の総量15mg必要とした¹¹⁾。この症例では、低体温療法を併用したにもかかわらず、脳に低酸素性変化を認めた。ヒトが全身性痙攣を示す血漿中総ロピバカイン濃度は1.4～3.6μg/mL¹²⁾と推定されており、これ以上では心停止の危険がある。5.6μg/mLの高い血漿中ロピバカイン濃度でも中枢神経毒性および心毒性を示さなかったとの報告¹³⁾もあるが、過量投与および血管内注入によって局所麻酔薬中毒が生じる可能性を常に考えておく必要がある。

(2) 血管内誤注入

健常ボランティアを対象とした研究では、0.5%ロピバカインまたはレボブピバカインをそれぞれ血管内注入したとき、中枢神経症状が出現しはじめた投与量はそれぞれ39.2±17.54mg(7.84mL)、36.9±8.55mg(7.38mL)であった¹⁴⁾。つまりこれよりも低濃度の局所麻酔薬使用中で中枢神経症状が出現するのは、かなり大量の局所麻酔薬が血管内に注入されたときであり、そのことから考えると臨床使用量では仮に中枢神経症状が出現しなくても血管内誤注入を除外することは難しい。

5) 参考文献

- Ohmura S, Kawada M, Ohta T, et al : Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine-, levobupivacaine-, or ropivacaine-infused rats. *Anesth Analg* 2001 ; 93 : 743-748
- McCann ME, Sethna NF, Mazoit JX, et al : The pharmacokinetics of epidural ropivacaine in infants and young children. *Anesth Analg* 2001 ; 93 : 893-897
- Habre W, Bergesio R, Johnson C, et al : Pharmacokinetics of ropivacaine following caudal analgesia in children. *Paediatr Anaesth* 2000 ; 10 : 143-147
- Bosenberg A, Thomas J, Lopez T, et al : The efficacy of caudal ropivacaine 1, 2 and 3 mg/ml for postoperative analgesia in children. *Paediatr Anaesth* 2002 ; 12 : 53-58
- Hansen TG, Ilett KF, Lim SI, et al : Pharmacokinetics and clinical efficacy of long-term epidural ropivacaine infusion in children. *Br J Anaesth* 2000 ; 85 : 347-353
- Adrian T, Pharmacokinetics and efficacy of ropivacaine for continuous epidural infusion in neonates and infants. *Paediatr Anesth* 2005; 15: 739-49
- Bertini L, Tagariello V, Mancini S, et al : 0.75% and 0.5% ropivacaine for axillary brachial plexus block : a clinical comparison with 0.5% bupivacaine. *Reg Anesth Pain Med* 1999 ; 24 : 514-518
- Casati A, Fanelli G, Cappelleri G, et al : A clinical comparison of ropivacaine 0.75% ropivacaine 1% or bupivacaine 0.5% for interscalene brachial plexus anaesthesia. *Eur J Anaesth* 1999 ; 16 : 784-789
- Liisanantti O, Luukkonen J, Rosenberg PH : High-dose bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in axillary brachial plexus block. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004 ; 48 : 601-606
- Doyle E : *Paediatric Anaesthesia*. Oxford University Press, New York, 2007
- Lascarrou J-B, Thibaut F, Malinovsky JM : Cardiac arrest after axillary plexic anaesthesia with ropivacaine in a chronic kidney failure dialysis patient. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008 ; 27 : 495-498
- Petitjeans F, Mion G, Puidupin M, et al : Tachycardia and convulsions induced by accidental intravascular injection of ropivacaine during sciatic block. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002 ; 46 : 616-617
- Behnke H, Worthmann F, Cornelissen J, et al : Plasma concentration of ropivacaine after intercostal blocks for video-assisted thoracic surgery. *Br J Anaesth* 2002 ; 89 : 251-253
- Stewart J, Kellett N, Castro D : The central nervous system and cardiovascular effects of levobupivacaine and ropivacaine in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2003 ; 97 : 412-416

亜酸化窒素

●Ⅳ 吸入麻酔薬の「亜酸化窒素」の頁へ ●Ⅸ 産科麻酔薬の「亜酸化窒素」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序^{1,2)}

無色・無臭・無味で、全身麻酔薬の中ではガス性吸入麻酔薬に分類される。血液/ガス分配係数が小さく(0.47)、肺胞から血液中に速やかに移行するため作用発現が速やかである。全身麻酔薬の作用機序として、中脳網様体や大脳皮質などの上行性網様体賦活系の抑制が重要であると考えられているが、その本態はいまだ十分明確ではない。

(2) 薬効

①麻酔作用

亜酸化窒素は強力な鎮痛薬であるが、鎮静・催眠作用は弱い。最小肺泡濃度(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⁴⁾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1,000mL/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しか吸収されない。

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

③また、排泄は吸収と同じパターンをとる。生体内代謝率は0.002%と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4kgf/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亜酸化窒素ボンベを使用する場合、ボンベ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。

⑤麻酔終了と同時に空気呼吸を再開すると、酸素欠乏症に陥ることがあるので、5分以上の100%酸素を吸入させることが望ましい。

(2) 鎮痛

鎮痛薬としては、歯科外来やその他の疼痛を伴う処置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、亜酸化窒素吸入中に患者の換気と酸素化が維持されていることを必ず看視する。覆い布などで患者の観察が困難な場合はカプノグラムやパルスオキシメータによる換気と酸素化のモニタリングを行う。歯科医単独で麻酔も歯科処置も行うのではなく、全身管理のための麻酔科医の配置がなされるようになりつつある。その他、局所麻酔薬による硬膜外麻酔や腕神経叢ブロックなどの伝達麻酔および静脈麻酔と組み合わせて、マスクによる酸素30~50%を含む亜酸化窒素の吸入により、十分な鎮痛・意識消失が得られ、これらの麻酔時の補助薬としても有用である。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①二次ガス効果(second gas effect)

亜酸化窒素は急速に肺胞から血液中に移行するため、他の吸入麻酔薬(例えばセボフルラン、イソフルラン)の肺胞分圧の上昇を早める。

これは亜酸化窒素の濃度に依存し、濃度の上昇により他の吸入麻酔薬のMACを低下させることができる¹⁸⁾。

②拡散性低酸素症(diffusion hypoxia)

亜酸化窒素を投与終了した直後に十分な酸素投与を怠ると拡散性低酸素血症を起こす可能性がある。これは亜酸化窒素の吸入を中止した初期のころに起こる亜酸化窒素の血液から肺胞への大量の移行によって、肺胞の酸素分圧(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)}。

③助燃性があるため、レーザー手術には使用しない方がよい。

④本薬を吸入中は、酸素の吸気中濃度を必ず20%以上に保つ。

⑤慎重投与

次の患者には慎重に投与する。

a) ビタミンB12欠乏症の患者

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。

b) 造血機能障害のある患者

本薬の副作用が強くあらわれることがある。

c) 耳管閉塞、気胸、腸閉塞、気脳症等、体内に窒素の存在する閉鎖腔のある患者^{23,24)}

亜酸化窒素の血液/ガス分配係数は0.47と、他の吸入麻酔薬と比較すると小さいが、空気に約80%含まれている窒素(0.014)と比較すると34倍である。これは何らかの閉鎖腔がある場合に亜酸化窒素を併用した吸入麻酔を行うと、窒素が閉鎖腔を離れて血液に入り込む速度よりも34倍の速さで亜酸化窒素が血液から閉鎖腔に入り込むことを意味する。その結果、空気で満たされた閉鎖腔の容積が拡大または内圧が上昇する。弾力性のある隔壁を有する空気で満たされた閉鎖腔(腸内ガス、気胸、肺胞性嚢胞、空気塞栓)であれば容積が拡大し、逆に弾力性のない隔壁を有する空気で満たされた閉鎖腔(中耳、脳室、テント上硬膜下腔)であれば内圧が上昇する。

(2) 禁忌

禁忌は特にない。

(3) 副作用

①造血機能障害(顆粒球や血小板の減少等)

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

②嘔気・嘔吐

消化器(覚醒時)系では嘔気・嘔吐がみられることがある。原則としてあらかじめ絶食させておく¹²⁾。

③精神神経系では末梢神経障害がみられることがある。

(4) 高齢者

使用可能である。

(5) その他の注意

①静脈麻酔薬であるプロポフォールと本薬を併用すると、麻酔作用が増強されたり、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧および心拍出量が低下することがあるので、併用する場合には、プロポフォールの投与速度を減速するなど慎重に投与する。

②手術室勤務者の亜酸化窒素による各種副作用を防止するために、麻酔中は手術室内の換気を十分に行い、できれば麻酔ガス排出システムを整備し、手術室内の麻酔ガス濃度を低濃度に保つ必要がある。職業的に、数年にわたり本薬に曝露された女性で、自然流産率が高いことが報告されている。

- ③亜酸化窒素は反復摂取の体験により、依存性が生じることがある。 1
- 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¹⁰⁾がある。 2
- 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。 3
- 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。 4
- 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。 5 6
- 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。 7
- 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。 8
- ⑩本薬は液化ガスのため、容器は立てて使用する。 9
- ⑪容器には転倒、落下等による衝撃を与えない。 10
- 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。 11
- 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。 12
- 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。 13 14

5) 参考文献

- 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 17
- 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 18
- 3) Eger EI II, Saidman LJ, Brandstater B: Minimum alveolar anesthetic concentration: A standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 1965; 26: 756-763 19 20
- 4) Baskett PJ, Bennett JA: Pain relief in hospital: The more widespread use of nitrous oxide. *Br Med J* 1971; 29: 509-511 21
- 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 22 23
- 6) Smith AL, Wollman H: Cerebral blood flow and metabolism: Effects of anesthetic drugs and techniques. *Anesthesiology* 1972; 36: 378-400 24 25
- 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 26 27
- 8) Smith NT, Eger EI II, Stoelting RK, et al: The cardiovascular and sympathomimetic responses to the addition of nitrous oxide to halothane in man. *Anesthesiology* 1970; 32: 410-421 28 29
- 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 30 31
- 10) Forbes AR, Horrigan RW: Mucociliary flow in the trachea during anesthesia with enflurane, ether, nitrous oxide, and morphine. *Anesthesiology* 1977; 46: 319-321 32 33
- 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 34 35
- 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 36 37
- 13) Peyton PJ, Wu CY: Nitrous oxide-related postoperative nausea and vomiting depends on duration of exposure. *Anesthesiology* 2014; 120: 1137-1145 38 39
- 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 40 41
- 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 42 43
- 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 44 45
- 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 46
- 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 47 48
- 19) Eger EI II: Uptake of inhaled anesthetics: The alveolar to inspired anesthetic difference; Anesthetic Uptake and Action, Baltimore, Williams & Wilkins, 1974; pp 77-96 49 50
- 20) Becker DE, Rosenberg M: Nitrous oxide and the inhalation anesthetics. *Anesth Prog* 2008; 55: 124-131 51

-
- 21) Dunn-Russell T, Adair SM, Sams DR, et al: Oxygen saturation and diffusion hypoxia in children following nitrous oxide sedation. *Pediatr Dent* 1993; 15: 88-92
- 22) Baum VC: When nitrous oxide is no laughing matter: nitrous oxide and pediatric anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2007; 17:824-30 830
- 23) Eger EI II, Saidman LJ: Hazards of nitrous oxide anesthesia in bowel obstruction and pneumothorax. *Anesthesiology* 1965; 26: 61-66
- 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

抱水クロラル chloral hydrate

1) 薬理作用

(1) 作用機序

抱水クロラルは主に γ -アミノ酪酸(γ -aminobutyric acid)受容体に作用し、Clイオンチャネルの開口を促進し、興奮性シナプス伝導を抑制することで鎮静作用を発揮する¹⁾。

(2) 薬効

中枢性鎮静作用を示すが、鎮痛作用はほとんどない。ストリキニーネ、ペンテトラゾール、電気ショックなどによる痙攣を抑制する作用を有する。

(3) 薬物動態

抱水クロラルは主に肝臓のアルコール脱水素酵素により、速やかに抱水クロラルと同様な薬物活性を持つトリクロロエタノール(trichloroethanol)に分解される。トリクロロエタノールはグルクロン酸抱合をうけ、主に尿中に排泄される。健康成人男性に22.5mg/kgを経口投与した場合の血中トリクロロエタノールの最高血中濃度は1時間後に $8.2 \pm 0.6 \mu\text{g/mL}$ となり、半減期は8.2時間であった²⁾。生後4カ月以降の小児ではトリクロロエタノールの血中半減期は9.67時間では成人と同様であるが、満期産の新生児と早産児ではそれぞれ27.8時間と39.8時間と著明に延長している³⁾。

2) 適応

(1) CT、MRIなどの画像診断、心臓超音波検査、脳波などの生理検査の鎮静

(2) 静脈注射が困難な場合の痙攣重積発作の治療

3) 用法

(1) 用量

坐薬250mg、500mg、注腸キット500mg

抱水クロラルとして通常小児では30～50mg/kgを標準とし直腸内に挿入するが、総量1.5gを超えないようにする。

(2) 投与方法

①坐薬

直腸内に投与し、経口投与は行わない。挿入後10分以内に排泄された場合、剤形の外観が保たれていても一部吸収されていることがあるので再投与は慎重に行う。

②注腸キット

キャップを外し、先端にゼリーやオリーブオイルをつけ、滑りをよくしてから愛護的に肛門に挿入する。1目盛りは抱水クロラルとして100mgに相当するので、必要な用量を確認のうえ注入する。開封後は速やかに使用し、使用後の残液は再使用しない。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①American Society of Anesthesiologistsの麻酔前絶飲食ガイドラインに準じて、投与前の食事と人工乳は6時間前、母乳は4時間前、清澄水は2時間前までの摂取とする。
- ②酸素投与、気道確保の準備をした上で投与する。
- ③健康な小児の場合には呼吸循環抑制は少ないが、全身状態が悪い場合には呼吸抑制、血圧低下、徐脈が出現することがあることに留意する。
- ④投与後検査が開始できるまでには約30分かかり、検査後退院するまでさらに30分以上かかるので検査の前後に十分な時間をとる⁴⁾。
- ⑤検査時の鎮静に用いた場合、鎮静が不足あるいは過度であったのはそれぞれ10%と1.3%あった。動脈血酸素飽和度の低下が5.3%に見られている⁵⁾。
- ⑥抱水クロラルによる鎮静の深さとBIS(Bispectral Index)値には有意な相関が認められる⁶⁾。しかし坐剤や注腸の抱水クロラルはBIS値をモニターしながら投与量を調整することは困難であるので臨床的有用性は低い。
- ⑦覚醒時に興奮、落ち着きのなさ、運動障害などを示すことが多く、投与前の状態に戻るまでに半数以上の子どもが8時間以上かかる⁴⁾。また新生児・乳児前半では血中半減期が長く³⁾検査後の無呼吸、低酸素血症の発生が有意に高い⁷⁾。
- ⑧投与後は覚醒までパルスオキシメーターを用いて常時監視する。
- ⑨帰宅の条件についてはMRI検査時の鎮静に関する共同提言に準ずる⁸⁾。
- ⑩痙攣重積の治療目的では即効性は期待できない。使用する場合は坐薬よりも注腸キットのほうが効果発現が速いので有効性が期待で

きるが、実際の臨床効果および副作用については今後の検討を必要とする⁹⁾。

(2) 併用注意

①中枢神経抑制薬(フェノチアジン誘導体・バルビツール酸誘導体)

相互に作用が増強されるので、減量等を考慮する。

②アルコール(MAO阻害薬)

本薬の代謝が阻害され、作用が増強されることがあるので、止むを得ず投与する場合は減量するなど慎重投与する。

③クマリン系抗凝血薬(ワルファリン)

本剤は血漿蛋白質の結合したクマリン系抗凝血薬と置換し、遊離させる。そのため、クマリン系抗凝血薬の作用を増強することがあるので、併用する場合には通常より頻回にINRなどを測定する。

(3) 禁忌

①トリクロホスナトリウムに対して過敏症の既往のある場合

抱水クロラールもトリクロホスナトリウムも、生体内でトリクロロエタノールとなるため。

②急性間歇性ポルフィリン症の患者

ポルフィリン症の症状を悪化させる。

③ゼラチンアレルギーの既往のある患者

坐薬を使用する場合

(4) 慎重投与

①肝障害では代謝、腎障害では排泄が障害されるので血中濃度が高値のまま推移し、過剰鎮静、覚醒遅延、呼吸循環抑制などの重篤な副作用を起こすことがある。

②呼吸、循環状態が悪い場合は症状が悪化する場合がある。

(5) 副作用

①ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがある。

②依存性が生じることがある。

(6) 高齢者

高齢者では呼吸抑制が強くあらわれる場合があるので、少量から使用する。

(7) 妊婦・授乳婦

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

5) 参考文献

- 1) Peoples RW, Weight FF. : Trichloroethanol potentiation of gamma-aminobutyric acid-activated chloride current in mouse hippocampal neurones. Br J Pharmacol 1994 ; 113 : 555-563
- 2) Sellers EM, Lange-Sellers M, Koch-Weser J : Comparative metabolism of chloral hydrate and triclofos. J Clin Pharmacol 1978 ; 18 : 457-461
- 3) Mayers DJ, Hindmarsh KW, Sankaran K, et al : Chloral hydrate disposition following single-dose administration to critically ill neonate and children. Devel Pharmacol 1991 ; 16 : 71-77
- 4) Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR, et al : Pentobarbital vs chloral hydrate for sedation of children undergoing MRI: efficacy and recovery characteristics. Pediatr Anesth 2004 ; 14 : 589-595
- 5) Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR : Adverse events and risk factors associated with the sedation of children by nonanesthesiologists. Anesth Analg 1997 ; 85 : 1207-1213
- 6) Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR, et al : Effect of age and sedative agent on the accuracy of Bispectral Index in detecting depth of sedation in children. Pediatrics 2007 ; 120 : e461-e470
- 7) Litman R, Soin K, Salam A : Chloral hydrate sedation in term and preterm infants: An analysis of efficacy and complication. Anesth Analg 2010 ; 739-746
- 8) 日本小児科学会, 日本小児麻酔, 日本小児放射線学会 MRI 検査時の鎮静に関する共同提言 2020年2月23日改訂版 日本小児麻酔学会誌 2020; 124:771-805
- 9) 皆川公夫 : 小児のけいれん重積発作治療の臨床と薬理. 日本小児科学会雑誌 2007 ; 111 : 1273-1281

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Ⅶ. 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流量低下」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。	12
	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。	13
	改訂Ⅶ. 輸液・電解質液：D-マンニトール	14
	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。	15
	改訂Ⅷ. 循環作動薬：エフェドリン塩酸塩	16
	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。	18
	更新）執筆者一覧（第3版）	19
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	20
	（新規 61 項目、改訂 5 項目、執筆者一覧更新）	21
	新規Ⅸ. 産科麻酔薬（37 項目）、Ⅹ. 小児麻酔薬（24 項目）	22
	改訂Ⅱ. 鎮痛薬・拮抗薬：フェンタニルクエン酸塩	23
	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。	26
	改訂Ⅱ. 鎮痛薬・拮抗薬：ブプレノルフィン塩酸塩	27
	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。	29
	改訂Ⅴ. 局所麻酔薬：リドカイン塩酸塩	30
	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）基本的な注意点」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。」32 「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。	35
	改訂Ⅴ. 局所麻酔薬：ロビパカイン塩酸塩水和物	36
	p.137（局-16）「4）注意点」に「（2）血管内誤注入」を追加した。	37
	改訂Ⅷ. 循環作動薬：アドレナリン	38
	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」39 「20 mL に対して 0.1 mL」に変更した。	40
	更新）執筆者一覧（第3版）	41
2012.10.31	第3版 第3訂 ベイン・その他領域（Ⅺ章、Ⅻ章）公開	42
	ベイン・その他領域の公開に伴い、一部改訂	43
	（新規 107 項目、改訂 3 項目、執筆者一覧更新）	44
	新規Ⅻ. ベイン（75 項目）、Ⅻ. その他（32 項目）	45
	改訂Ⅱ. 鎮痛薬・拮抗薬：フェンタニルクエン酸塩	46
	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 48 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49 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。	50
	改訂Ⅸ. 産科麻酔薬：フェンタニルクエン酸塩	51

	p.336 (産-56) 「3」 用法 (フェンタニル注射液について) (2) 激しい疼痛 (術後疼痛など) に対する鎮痛	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	
	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。	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」 用法 (フェンタニル注射液について) (2) 激しい疼痛 (術後疼痛、癌性疼痛など) に対する鎮痛②硬膜	
	外投与」の「術後痛に対しては、25 ～ 100 µg を単回投与し、25 ～ 100 µg/hr で持続投与を行う7) 」。を「a) 術後痛 添付	
	文書では、25 ～ 100 µg を単回投与し、25 ～ 100 µg/hr で持続投与するとあるが、本邦における臨床用量より明らかに多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：アスフルラン)、IX. 産科麻酔薬 (1 項目：スガマデクスナトリウム)、X. 小児麻酔薬 (1	
	項目：アスフルラン)、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：アルメダ	
	トロパン、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 (10項	
	目：バンクロニウム臭化物)、VIII. 循環作動薬 (1 項目：トラゾリン塩酸塩)、X. 小児麻酔薬 (2 項目：イソフルラン、マキ	
	サメトニウム塩化物水和物)、XI. ペイン [12 項目：エスタゾラム、オキサゾラム、ジアゼパム、ゾピクロン、トリアゾラム、	
	ニトラゼパム、ヒドロキシジンパモ酸塩 (塩酸塩)、フルニトラゼパム、フルラゼパム塩酸塩、プロチゾラム、桂枝加朮附湯エ	
	キス、ブシ (附子) 末]	20
	改訂) I. 催眠鎮静薬：オキサゾラム	21
	p.8 (眠-4) 3) 用法の (2) 麻酔前投薬に、「ただし、添付文書上は体重 50kg であれば 100mg まで可ということではあるが、	
	不眠時使用量が 1 回 20mg までであること、また臨床試験でも 1 日量 60mg までの投与実績しかないことに留意すべきである。」	
	を追加した。	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、「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28 を	
	新たに追加し、(4) 次の状態における痙攣の抑制：癲癇様重積状態、有機リン中毒、カーバメート中毒に、用法を追加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 ～ 30mg) 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) 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35) 不眠症)」に変更した。4) 注意点の (1) 基本的注意点の解説中、「転倒・転落 2) や」を加えて「眠気、注意力・集中力・反射36運動	
	神経の低下をきたすことがあるため、転倒・転落 2) や自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意37) する。」	
	のように変更した。(4) 副作用に、「眩暈、頭痛、脱力が生じる」を追加した。	38
	改訂) I. 催眠鎮静薬：ヒドロキシジンパモ酸塩、ヒドロキシジン塩酸塩	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	
	作用、抗コリン作用などを持つ。このため現在では抗アレルギー性疾患以外に使用されることが多く、ヒドロキシジンは鎮静薬、	
	制吐薬としても使われている。」を追加した。2) 適応の解説中、「近年、頻尿・知覚過敏・尿意切迫感・膀胱痛などの症候2 を	
	呈する原因不明の難治性疾患である間質性膀胱炎に対するヒドロキシジンの有用性が報告されており5) 、ペインクリニック43領	
	域で有効な可能性がある。」を追加した。3) 用法に、新たに「(1) 基本的注意」として、剤形や用量に関する説明を挿入し、	
	元の (1) 以降の番号にずらした。	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	
	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	
	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51) 不	

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「2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。	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。	12
改訂)Ⅰ. 催眠鎮静薬：プロチプラム	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。	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)9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④)」に整理するとともに解説を追加した。	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。	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。	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。	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)パッカル錠・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)パッカル錠・舌下錠による鎮痛、を追加し、この(4)と(5)の詳細に関しては、ペインの頁を参照するように案内文を追加した。	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)各種痛、心筋梗塞症における鎮痛」を「(1)各種痛における鎮痛」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。	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43)」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45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46)。」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48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」、「494)電気痙攣療法の際の麻酔」を追加した。	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・嘔頭	

痙攣誘発の危険性因子となるため、分泌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12)」。悪夢や幻覚は覚醒により消失するが、ケタミン使用の数週間後まで再発(flashbacks)の報告がある1)」。覚醒時反応の予防として、ジアゼパム(0.15～0.3mg/kg)などのベンゾジアゼピン系鎮静薬やバルビツール酸系鎮静薬を併用投与する1)。」のように変更した。②その他の副作用の d) その他を変更した。(6)高齢者では、「特に外来患者に対して、難治性疼痛の治療目的で投与する場合は十分に観察時間を設け、診察の後、帰宅を許可する。」を削除した。	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。術後嘔気嘔吐は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发出18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19>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。	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。	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24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25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26応外であり、Black Box Waring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27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28た。	29
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8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31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32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1～33g/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34した。	35
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。	36
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37オールには鎮痛作用、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。	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42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33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44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。	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47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48した。	49
改訂)Ⅳ. 吸入麻酔薬：エンフルラン	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。⑤5種	

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。	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 (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。	7
改訂 V. 局所麻酔薬：ロビバカイン塩酸塩	8
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。	11
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適応外使用が保険診療として認められたことについての解説を追加した。3) 使用法に「(3) 浸潤麻酔」を追加した。4) 注意点 (2) 血管内誤注入の 2 文目を「これよりも低用量の局所麻酔薬使用中中枢神経症状が出現するのは、かなり大量の局所麻酔薬が血管内に注入されたときに限られる。」のように変更した。	15
改訂 VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：スガマデクスナトリウム	16
p.144 (筋-4) 1) 薬理作用 (3) 薬物動態を箇条書きにした。	17
p.145 (筋-5) 4) 注意点に「(1) 基本的注意点」を追加し、以降番号をずらした。(2) 禁忌の解説を「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」に変更した。(5) 高齢者では、元からあった内容を①とし、新たに「② PTC が 1 ~ 2 と深部適応時にスガマデクス4mg/kg を投与した場合、TOF 比 0.9 への回復は 20 ~ 50 歳では 1.3 分、70 歳以上で 3.6 分であった 10) 20」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母乳への移行」として内容を変更し、新たに「③催奇形性」を追加した。(8) 相互作用に、「①ステロイド環を有するステロイドホルモンとは複合体を形成しない 13)」。プロポフォール、チオペンタール、フェンタニル及びレミフェンタニルにはほとんど結合しない。」を追加した。元あった注釈「《注》本薬剤が 2010 年 4 月より市場販売され、～」を削除した。	24
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	25
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は内容は内容を変更した。新たに「①本剤の投与は筋弛緩モニターによる回復または自発呼吸の発現を確認した後に行う。筋弛緩モニターを使用している場合には、尺側神経刺激下に母指内転筋反応での TOF カウント：4 以上を確認後に本剤を投与する 5) 28」を追加した。元の 2 段落目は④とした。	29
改訂 VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：ベクロニウム臭化物	30
p.153 (筋-13) 1) 薬理作用 (1) 作用機序の 1 段落目の末尾の 2 文を「筋収縮の阻害には、受容体の 75%がベクロニウムで占拠される必要がある。ベクロニウムはアセチルコリンと競合し、正常の収縮を阻害する。」に変更した。(2) 薬効ならび (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。	33
改訂 VII. 輸液・電解質液：アルブミン製剤	34
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)。」を削除した。	36
改訂 VII. 輸液・電解質液：輸液類【品質液、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】	37
p.182 (輸-24) ●維持液の薬理作用の冒頭を「いわゆる3号液。」から「絶食などに伴う水分の不足を補うための輸液。」に変更した。	39
改訂 VIII. 循環作動薬：アドレナリン	40
p.188 (循-6) 4) 注意点 (3) 慎重投与①で、「①ハロタン等の揮発性吸入麻酔薬」を「①揮発性吸入麻酔薬」に変更し、中ほどの「セボフルラン、イソフルランはハロタンに比べて安全とされている 8)。」を「揮発性吸入麻酔薬の中では、セボフルラン、イソフルランは比較的安全とされている 8)。」に変更した。	43
改訂 VIII. 循環作動薬：アルプロスタジル、アルプロスタジルアルファデクス	44
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転の有効率は 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。	46
改訂 VIII. 循環作動薬：エフェドリン塩酸塩	47
p.210 (循-28) 2) 適応の冒頭の保険適応範囲を「注射剤では次の (1) (3) (4) が保険適応となる。」に変更した。3) 使用法 (1) 注射剤①の 2 文目を「1 アンプル (40mg/1mL) を生食 7 ~ 9mL にて希釈して、4 ~ 5mg/1mL の溶液として適宜 1 ~ 2mL 静注する。」に変更した。	50
改訂 VIII. 循環作動薬：ニカルジピン塩酸塩	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。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、咽喉頭痙攣を生じることがある。」を削除した。d) 覚醒時反応の内容を「浮遊感覚、鮮明な夢（悪夢など）、幻覚、譫妄状態などが出現する。これらの現象は小児より成人に、男性より女性に多いとされている12）。悪夢や幻覚は覚醒により消失するが、ケタミン使用の数週間後まで再発（flashbacks）の報告がある1）。覚醒時反応の予防として、ジアゼパム（0.15～0.3mg/kg）など7のベンゾジアゼピン系鎮静薬やバルビット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	9
変更した。「（６）高齢者」を新たに追加した。	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。	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13で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14	
「（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。	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	19
い7）」に変更した。	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22	
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）。」23	
に変更した。	24
改訂）Ⅸ．産科麻酔薬：デスフルラン	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26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（27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。	28
p.316（産-38）4）注意点（１）基本的注意点に「⑩大気圧下のデスフルランの沸点は22.8℃と低いため、投与の際には加熱29置	
を有するデスフルラン専用の気化器を使用する。」と「⑪乾燥した二酸化炭素吸着薬との相互反応により、麻酔回路内に30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31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 32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。	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、35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36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37を	
制吐薬のみに限定した7～10）。」のように変更した。	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（140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。	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42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43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44	
改訂）Ⅸ．産科麻酔薬：バルビットール酸	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46推	
されている12）。」を削除した。	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、Ⅸ．ペイン の「フェンタニルク49	
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50	
については、Ⅸ．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。	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。	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。	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、有乳汁性を吟味して慎重に投与する。」を追加した。	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。	14
p.350 (産-72) 4) 注意点 (1) 基本的注意点「⑩プロポフォール投与後は、本薬の影響が完全に消失するまでは、呼吸・循環動態の監視を継続する。日帰り手術では自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事しないように患者に注意する。」を追加した。(2) 禁忌の「①本薬または本薬の成分(ダイズ油、卵黄レシチンなど)に対し過敏症の既往歴のある患者」に、解説として「本剤の投与により過敏症状を呈した患者では、再投与により症状が再発することがある。また本剤の添加剤と組成が類似の静注脂肪輸液に過敏症の既往歴のある患者にも投与しない。」を追加した。(4) 副作用の②の末尾に「一方で卵アレルギー患者にはプロポフォールは安全に使用できるという報告もある11)。」を追加した。	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(24)を削除した。	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 22 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。	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。	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鎮痛作用を持つ。」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。	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「(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。	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) 41」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。	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、44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④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。	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。	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。	
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。	7
改訂）Ⅸ．産科麻酔薬：ロビバカイン塩酸塩	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、ロビ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、ロビ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、ロビ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。	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。	16
改訂）Ⅹ．小児麻酔薬：デクスメタミジン塩酸塩	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。	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。	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。	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2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。	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。また本薬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。	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。	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、パ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。	44
改訂）Ⅹ．小児麻酔薬：ロビバカイン塩酸塩	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、ロビ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、ロビ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。	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	

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。	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。	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。	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。	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。	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。	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182）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②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。	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）②③③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②3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28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30t1/2、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33て少量から投与する。」に変更した。	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36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37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38を追加した。	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。	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45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7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「⑤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。	51

改訂) XI. ペイン：アミトリプチリン塩酸塩	1
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。	5
改訂) XI. ペイン：デュロキセチン塩酸塩	6
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。	8
改訂) XI. ペイン：ノルトリプチリン塩酸塩	9
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 10 (2) 神経障害痛 (特に帯状疱疹後神経痛と糖尿病性神経痛、急性期帯状疱疹痛 5) 」を追加した。3) 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。	12
改訂) XI. ペイン：フルボキサミンマレイン酸塩	13
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。	17
改訂) XI. ペイン：ミルナシبران塩酸塩	18
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 19、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。	23
改訂) XI. ペイン：トピラマート	24
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 26 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。7 (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。	30
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。	31
改訂) XI. ペイン：プレガバリン、ガバペンチン	32
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 33 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。35 (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。	37
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。	39
改訂) XI. ペイン：ケタミン塩酸塩	40
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 41 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、42 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。43 (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 45 ピンの事前投与は必ずしも必要ない 3) 」。に変更した。	46
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 47 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、48 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。	49
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、50 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 51	50

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21) 。	
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）。」4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。	5
改訂）Ⅺ. ペイン：パクロフェン	6
p.580（ペ-124）2）適応（1）脳脊髄疾患に由来する重度の痙性麻痺の改善②持続髄腔内投与に「c）本邦で適応症ではないものの三叉神経痛に対して小規模な臨床試験が行われ、パ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8。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パ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。	10
改訂）Ⅺ. ペイン：アルプロスタジル、アルプロスタジルアルファデクス	11
p.583（ペ-127）1）薬理作用（2）薬効①血圧低下作用の後半にあった「臨床試験 350 例において低血圧麻酔における血圧下降の有効率は 80%、出血減少の有効率は 70%、術中異常高血圧における血圧下降度の実効率は 83%であった 4、5）。」を削除した。	14
改訂）Ⅺ. ペイン：デクスメトミジン塩酸塩	15
p.593（ペ-137）添付文書の改訂に伴い、2）適応と3）使用法を大幅に改訂した。	16
改訂）Ⅺ. ペイン：A型ボツリヌス毒素	17
p.604（ペ-148）2）適応の末尾の1段落を「その他、種々の消化管疾患、前立腺肥大症、月経痛の緩和、陰部痛、骨盤底筋群の痛み、神経障害性疼痛、虚血性潰瘍の治療、腫瘍（血管を拡張させ、血流を増やすことで放射線療法の効果を高め、抗腫瘍の腫瘍組織への移行を促進）、血管運動性鼻炎、神経障害性疼痛疾患（三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛、幻肢痛、手根管症候群など）に試されている3）。」に変更した。	21
改訂）Ⅺ. ペイン：ビスホスホネート系製剤（エチドロン酸ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、リセドロン酸ナトリウム水和物、パミドロン酸ナトリウム、インカドロン酸ナトリウム、ゾレドロン酸水和物）	23
p.604（ペ-148）頁タイトルに「ゾレドロン酸水和物」を追加した。	24
p.605（ペ-149）4）注意点（3）副作用に「①上部消化管障害（十二指腸潰瘍、胃潰瘍）」、「③低カルシウム血症」、「④肝機能障害、黄疸」を追加し、順番を変更した。「（7）その他」を追加した。	26
改訂）Ⅺ. 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）。ドロペリドールの術後嘔気と術後嘔吐の予防効果は同等であるが、その作用時間は短い5）。」に変更した。2）適応に元あった「（1）嘔気・嘔吐」を「（1）制吐作用」に変更30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）31」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13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7～18）。」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。	34
改訂）Ⅺ. 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）	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）Ⅺ. 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）	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、デキサメサゾン0.75mg と同等である。」に変更した。2）適応（1）急性循環不全の中にあった「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。	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）Ⅺ. 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）Ⅺ. 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）	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) VII. その他：メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン酢酸エステル、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナ	2
	トリウム（気管支拡張薬）	2
	p.693（他-75）1）薬理作用（3）薬効②抗炎症作用の2文目を「ヒドロコルチゾン20mg は、プレドニゾロン 5mg、メチルプレドニゾロン4mg、デキサメサゾン0.75mg と同等である。」に変更した。	4
	p.694（他-76）2）適応（2）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	
	（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。	6
	p.695（他-77）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。	7
	改訂) VII. その他：インスリン	8
	p.698（他-80）2）適応（2）重症患者の血統調節の末尾にあった「～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。	11
		11
	改訂) X. 小児麻酔薬：プロポフォール	12
	P430（児-37）（4）小児領域における薬物動態に「③3～26ヵ月の乳幼児41人に対してセボフルラン吸入による導入後13セボフルラン吸入を中止してレミフェンタニル0.26μg/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2～15μg	
	/mLの範囲に収まった。」を追記、文献8）を追記した。次の文書に④を追記し「このような」を削除、文末の「クリアランスが早い	
	ため蓄積作用は少ないと考えられている。」を「context-sensitive half time は成人より長く、投与中止から覚醒までに要する時間は延長する」に変更した。	18
	P430（児-37）2）適応の「（1）全身麻酔の導入および維持」を「（1）小児の全身麻酔の導入および維持（周術期管理の手段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。	21
	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23	
	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ぬ5	
	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26	
	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アンプルを複数の患者に使用しない。本薬の投与に使用した注射器、チューブ類および28	
	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）」30	
	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32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33	
	（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36（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37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38	
	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39の	
	使用にあたっては、小児では体重あたりの投与量が成人と比較して多量になるため、特に長時間の麻酔においては他の鎮静薬	
	などと組み合わせるなどして、プロポフォール総投与量の低減をはかることが望ましい。」に変更し、「⑤小児への本剤投与が概ね24時間を超過する場合は、通常のモニタリングに加えて、V1-3の前胸部誘導モニタリング（PRIS発症時に高率に42	
	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44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46	
	48時間を超えるべきでない。」と「⑥PRISの徴候を認めた場合は本剤の投与を直ちに中止して呼吸・循環の安定化に努め7	
	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8	
	が報告されている23,24）。」を追記した。	49
		49
	改訂) VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：スガマデクスナトリウム	50
	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51	51

	4) 注意点 (4) 副作用の 1 行目「(頻度不明、しかし2013 年1 月31 日現在の MSD 株式会社社内調査結果によると、発現頻度は約 2.9 例 /10 万人と推定されている)」を、「(正確な頻度は不明である。なお MSD 株式会社社内調査結果による最新の発現頻度は、会員専門ページ https://member.anesth.or.jp/App/login.aspx に記載。)」に変更した。添付文書の変更に伴い、「心停止、高度徐脈(頻度不明)が挙げられている。」を「心停止、高度徐脈、心室細動、心室頻拍、冠動脈攣縮(頻度不明)が挙げられている。」に変更した。	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。	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。	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。	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 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②に移動。 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「呼吸抑制、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。	28 29 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。	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：ミルナシプラン塩酸塩	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。	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。	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 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 ～ 0.03 mg/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 (3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。	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10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。	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を前提となる。」を追記した。	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、 デクスメアトミジン塩酸塩、 トラネキサム酸、 ノルアドレナリン、 チアミールナトリウム)	22
	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、 チアミールナトリウム、 フルルビプロフェンセチル、 レボプロピカイン塩酸塩、 ロキソプロフェンナトリウム水和物、 抱水クロラル)	26
	XI. ペイン (3項目:モルヒネ硫酸塩水和物、 メチルブ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: プ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
	VIII. 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、 アルプロスタジールアルファデクス、 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)	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: プ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、 デクスメアトミジン塩酸塩、カプサイシン)	37
	XII. その他 (1項目: オルシプレナリン硫酸塩)	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。」 「④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
	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
	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
		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	2
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。」	2
セコバルビタールナトリウム	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	4
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。」	6
4) 注意点 (2)禁忌に以下を挿入	7
「同じバルビツール酸系化合物であるチオペンタールナトリウム・チアミラールナトリウムでは、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) 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 、6歳未満では1.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ を上限の目	18
とする（小児麻酔の項参照）。	19
3) 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) 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	24
ン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	29
合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	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使用量を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	41
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。」	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	45
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。」	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	49
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。」	50
プロマゼパム	51

4) 注意点 (1)基本的注意点以下を挿入	1
「④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。」	3
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。」	5
ペントバルビタールカルシウム	6
4) 注意点 (1)基本的注意点以下を挿入	7
「⑥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。」	9
4) 注意点 (2)禁忌以下を挿入	10
「同じバルビツール酸系化合物であるチオペンタールナトリウム・チアミラールナトリウムでは、添付文書に「重症気管支喘息の患者」がある。」	12
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	13
改訂) II 鎮痛薬・拮抗薬：エブタゾシン臭化水素酸塩	14
1) 薬理作用 (3)薬物動態に以下のように修正	15
「おもにな排泄経路は腎で」→「おもに排泄経路は腎で」	16
3) 用法 持続皮下注に以下のように修正	17
「全身状態の悪い患者や排尿障害のある癌性疼痛患者には第 1 選択として適している」→「全身状態の悪い患者や排尿障害のある癌性疼痛患者には第 1 選択となりうる」	19
「WHO の提示する除痛ラダーの第 2 段階の鎮痛薬として有効である」→「WHO の提示する除痛ラダーの第 2 段階の鎮痛薬として使用出来る」	21
3) 用法 持続静注に以下のように修正	22
「癌性疼痛に対して本法を用いる場合もある」→「癌性疼痛に対して本法を用いることが出来る」	23
3) 用法 持続硬膜外投与に以下のように修正	24
「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。」→「エブタゾシンには 1mL あたり 5mg のグリシンを含有するため、硬膜外投与はレミフェンタニル同様禁忌となる」	27
4) 注意点 (1) 基本的注意点 (3)耐性と依存性に以下のように修正	28
「軽い朦朧状態と眠気」→「軽度の意識低下と眠気」	29
オキシコドン塩酸塩水和物	30
4) 注意点 (1) 基本的注意点以下のように追加	31
⑥本邦では徐放性錠剤として現在乱用防止を目的とした T R (Tamper Resistant) 錠や N X (ナロキソン含有) 錠が採用されている。TR錠は食事の影響により Cmax及び AUCが上昇することから食後に投与する場合には副作用発現に十分注意が必要である。	34
4) 注意点 (2) 禁忌 以下のように追加	35
⑨ナルメフェン塩酸塩水和物を投与中又は投与中止後 1 週間以内の患者(ナルメフェン塩酸塩水和物は μ 、 δ 受容体には拮抗作用を呈し、 κ 受容体には部分作動薬として作用するため、鎮痛作用の減弱や退薬症状を生じることがある。)	37
ケトプロフェン	38
1) 薬理作用 3) 薬物動態に以下のように修正	39
「最高血中濃度 (Cmax) はそれぞれ 6.7 $\mu\text{g/mL}$ で」→「最高血中濃度 (Cmax) は 6.7 $\mu\text{g/mL}$ で」	40
コデインリン酸塩水和物	41
4) 注意点 (2) 禁忌 以下のように追加	42
⑨12歳未満の小児 重篤な呼吸抑制があらわれることがある。	43
⑩18歳未満の扁桃摘除術後又はアデノイド切除術後の鎮痛 重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。	44
4) 注意点 (7) 小児 以下のように追加	45
「コデイン類含む医薬品について、「12 歳未満の小児」及び「扁桃摘除術後又はアデノイド切除術後の鎮痛目的で使用した 18 歳未満の患者」は禁忌となっている。」	47
4) 注意点 (7) 小児 以下を削除	48
新生児、乳児では低用量から投与を開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること（呼吸抑制の感受性が高い）。	49
ジクロフェナクナトリウム	50
1) 薬理作用 (3) 薬物動態 「おもにな代謝産物である」を「おもな代謝産物である」に訂正	51

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	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	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28。」を追加	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	13
「i) 利尿薬 (フロセミド、ヒドロクロロチアジド等)、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	16
4) 注意点 (2) 禁忌 「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	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
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、②「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
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
フェンタニル塩酸塩	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) ももたらすが、これらはモルヒネと比べてやや弱いとされる。」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
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「心筋抑制作用や血圧拡張作用は少ない。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	32
「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	33
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	34
2) 適応 フェンタニル貼付剤に関して	35
「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がん性痛における鎮痛」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	36
ブプレノルフィン塩酸塩	37
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、他の強オピオイドに比べ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る」	38

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使用され、メキサ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がある。②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、有益性を慎重に吟味して投与する。」を追記	8
フ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、各種痛における鎮痛」に変更	10
ベチジン塩酸塩	11
3) 使用法「(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
ペンタゾシン、ペンタゾシン塩酸塩	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) 癌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) 使用法 (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、」	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) 使用法「(1)単回静注」と「(2)持続静注」の順番を入れ替えた	34
3) 使用法 (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) 使用法 (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。それにおいても、」を追加	39
3) 使用法「(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/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。薬物治療としてはベチジン、デクスメアト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頻と比較すると多い。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非ステロイド性抗炎症薬投与、後者の場合はデクスメアト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ンタゴニスト、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。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用	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ダ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	8
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 10 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⑩、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 30 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、42%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リ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、スキサメトリ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。	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（再クラーレ化）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。	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〔筋弛緩回復遅延が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。〕	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。	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。	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。	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.：大塚）があるため必ず確認してから使用する。」を追記	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、摂食不足など。」を追記	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	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	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、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。	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	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	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	46
2) 適応 (2) 肺血管収縮	47
「低酸素性肺血管収縮を増強し、成人呼吸促迫症候群の 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、低ナトリウム血症）を伴った患者は、本剤の使用を避けるべきである。」を追記	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	
(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	4
(4) 副作用①重大な副作用	5
「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	6
4) 注意点 (2)副作用	7
「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	10
ドブタミン	11
1) 薬理作用(1)作用機序「弱い α 1 受容体刺激作用もある。」を追記	12
2) 適応(2)心エコー図検査における負荷「運動負荷心エコー図検査が実施できない場合に施行される。」を追記	13
3) 使用法(1)急性循環不全における心収縮力増強	14
「初期量として1～5 $\mu\text{g/kg/min}$ で投与されるが、0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ で効果が発現することもある。また、必要に応じて20 $\mu\text{g/kg/min}$ まで増量することができる。心拍数、血圧、尿量、心拍出量などの推移をみながら増減する。頻脈、異常な血圧上昇、不整脈が生じた場合には、減量ないし中止する。末梢血管抵抗が低下することによる低血圧は投与中止で回復することが多いが、治療を要することもある。十分な心室充滿圧、心拍出量が得られているにもかかわらず血圧低下が持続ないし進行する場合には、ドバミン、ノルアドレナリンなどの血管収縮薬を併用する。また、本剤を高用量使用しても心収縮力や心拍出量増加が必要な場合には、ホスホジエステラーゼⅢ阻害薬と併用すると強心作用に関して相乗効果があるといわれている」を追記	20
(2)ドブタミン負荷心エコー検査「5 $\mu\text{g/kg/min}$ から点滴静注を開始し、病態が評価できるまで10、20、30、40 $\mu\text{g/kg/min}$ と3分毎に増量する。」を追記	22
(3) その他「pH 8 以上の溶液（炭酸水素ナトリウムなど）中では、分解、着色が促進されるので、混合しない。一部のナトリウム塩（ヘパリンナトリウムなど）と混合すると、混濁、沈殿を生じることがある。」を追記	24
4) 注意点 (2)禁忌	25
「ドブタミン負荷心エコー検査では、急性心筋梗塞早期、不安定狭心症、重症心不全、重症の頻脈性不整脈、心コントロール不良の高血圧、大動脈解離などの重篤な血管病変、褐色細胞腫などの患者には禁忌である。」を追記	27
改訂)Ⅷ産科麻酔薬：フェンタニル	28
2) 適応「(1) 妊産褥婦の全身麻酔における鎮痛」を追記	29
「(2) 妊産褥婦の局所麻酔における鎮痛効果増強」を追記	30
「(3) 妊産褥婦の術後鎮痛」を追記	31
「(4) 胎児の検査や手術の麻酔」を追記	32
「(5) 経膈的採卵術における麻酔」を追記	33
3) 使用法「④術後の持続硬膜外鎮痛として、局所麻酔薬に添加する。10～15 mcg/hr程度を投与する。帝王切開術後は創痛に加えて後陣痛があるため、フェンタニルの添加は効果的である。」を追記	35
「⑤術後鎮痛のmultimodal analgesiaのひとつとして、NSAIDsやアセトアミノフェンと併用する。静脈内患者自己調節鎮痛で、25 mcg/hr程度の持続投与と、25 mcg程度のボーラス投与（ロックアウト10分程度）で用いられることが多い。」を追記	37
3) 使用法 (2) 無痛分娩を削除	38
セボフルラン	39
2) 適応 「(3)無痛分娩」を追記	40
4) 注意点「(5)-②無痛分娩」を追記	41
「(6)胎児への影響」を追記	42
「(7)授乳を介する児への影響」を追記	43
エフェドリン塩酸塩	44
1) 薬理作用 (2) 薬効①「麻酔に伴う血圧・心拍数低下時に使用すると、フェニレフリンと比較して心拍数と心拍出量が維持され3,4)、脳血流量が増加する5)。一方で、」を追記した。	46
(3) 薬物動態④の参考文献8を追記した。	47
2) 適応(1)麻酔時の血圧降下：米国のガイドライン（2016年）に関する記述を追記した。	48
4) 注意点(1)基本的注意点③予防投与を目的とした本剤の使用は妊婦に対する記述を(6)妊婦に移動した。	49
(4) 高齢者、(5)小児を追加した。	50
	51