

VIII 循環作動薬

アデノシン三リン酸二ナトリウム (adenosine triphosphate disodium)	184	ドブタミン塩酸塩 (dobutamine hydrochloride)	233
アドレナリン (adrenaline)	187	ニカルジピン塩酸塩 (nicardipine hydrochloride) ...	235
アトロピン硫酸塩水和物 (atropine sulfate hydrate) ..	190	ニコランジル (nicorandil)	238
アミオダロン塩酸塩 (amiodarone hydrochloride) ...	194	ニトログリセリン (nitroglycerin)	240
アミノフィリン水和物 (aminophylline hydrate)	196	ニトロプルシドナトリウム (sodium nitroprusside)	243
アムリノン (amrinone) (国内販売中止)	198	ニフェジピン (nifedipine)	245
アルプロスタジル (alprostadil),		ノルアドレナリン (noradrenaline)	247
アルプロスタジルアルファデクス (alprostadil alfadex) ...	200	バソプレシン (vasopressin)	250
イソプレナリン塩酸塩 (isoprenaline hydrochloride) ...	203	ヒドララジン塩酸塩 (hydralazine hydrochloride) ...	252
エスモロール塩酸塩 (esmolol hydrochloride)	206	フェニトイン (phenytoin)	255
エチレフリン塩酸塩 (etilefrine hydrochloride)	208	フェニレフリン塩酸塩 (phenylephrine hydrochloride)	257
エフェドリン塩酸塩 (ephedrine hydrochloride)	210	フェントラミンメシル酸塩 (phentolamine mesilate) ...	259
オルプリノン塩酸塩水和物 (olprinone hydrochloride hydrate)	212	フレカイニド酢酸塩 (flecainide acetate)	261
コルホルシンダロパート塩酸塩 (colforsin daropate hydrochloride)	215	プロカインアミド塩酸塩 (procainamide hydrochloride)	263
ジゴキシン (digoxin)	217	プロプラノロール塩酸塩 (propranolol hydrochloride)	265
ジソピラミド (disopyramide),		ベラパミル塩酸塩 (verapamil hydrochloride)	268
ジソピラミドリン酸塩 (disopyramide phosphate)	219	ミルリノン (milrinone)	271
シベンゾリンコハク酸塩 (cibenzoline succinate)	221	メキシレチン塩酸塩 (mexiletine hydrochloride)	273
硝酸イソソルビド (isosorbide dinitrate)	223	ランジオロール塩酸塩 (landiolol hydrochloride)	275
ジルチアゼム塩酸塩 (diltiazem hydrochloride)	226	硫酸マグネシウム水和物 (magnesium sulfate hydrate)	277
デスラノシド (deslanoside)	229		
ドパミン塩酸塩 (dopamine hydrochloride)	231		

本章では周術期管理や集中治療において使用される循環作動薬について述べる。周術期の循環管理において循環作動薬を使用する場面は多い。循環作動薬は強力なものが多く、慎重に使用する必要がある。また、循環作動薬投与が必要な場面は、高度の高血圧や低血圧、低心拍出量など患者の状態が悪いことも多いため、日頃よりその用法・用量に習熟しておく必要がある。1つの病態に対して、複数の循環作動薬を使用することも多く、相互作用が起こる可能性があり、それぞれの相互作用に応じた投与量の調整が必要となる。ほとんどの麻酔薬は循環抑制作用を持っており、循環作動薬との相互作用も知っておく必要がある。

●ジェネリック医薬品については各企業の添付文書を確認されたい

アデノシン三リン酸二ナトリウム adenosine triphosphate disodium

1) 薬理作用

(1) 作用機序◆アデノシン三リン酸二ナトリウム (ATP) の循環および神経系に及ぼす効果は、静注された ATP が血液中のエクヌクレオチダーゼの作用によって秒単位で分解され、アデノシン二リン酸二ナトリウム (ADP)、アデノシン一リン酸二ナトリウム (AMP) を経てアデノシンとなる^{1,2)}。これらのアデノシン化合物は、静注された後、体内に遍在するプリン受容体-おもにアデノシンが作用する P₁ 受容体 (A₁, A_{2A}, A_{2B}, A₃ 受容体)、および、おもに ATP が作用する P₂ 受容体 (各種の P2X および P2Y 受容体) に作用して、実に様々な薬理学的効果を発揮する。静注された ATP の効果は、主に分解産物アデノシンの P1 受容体を介した作用による^{1,2)}。

(2) 薬効

①血管に対する作用◆ATP 自体は、血管平滑筋の P2X 受容体に作用し血管を収縮させる一方、一部で血管内皮の P2Y 受容体の一酸化窒素 (NO) の放出作用を通して血管を拡張させる³⁾。アデノシンは、内皮細胞と血管平滑筋の A₂ 受容体に作用し血管を拡張させる。静注された ATP はおもにアデノシンとして作用し、血管拡張効果を発揮する。

②心臓に対する作用◆心筋には、ATP の心筋細胞の P₂ 受容体に及ぼす効果は、いまだ種差間で一致した見解が得られていない。ATP 分解産物のアデノシンは、おもに心筋細胞表面の A₁ 受容体を介して、房室結節伝導の抑制、洞結節調律の抑制、交感神経刺激に由来する心室の遅延後脱分極の軽減、交感神経終末からのノルアドレナリン放出阻害などを生じる^{3,4)}。以上から、静注された ATP は、おもにアデノシンとして、ある種の抗不整脈作用を発揮する。アデノシンはまた、A₁ および A₃ 受容体を介して、虚血に対する心筋保護効果を発揮する³⁾。

③気管支に対する作用◆アデノシンは一般的に A₂ 受容体を通して抗炎症作用を発揮するが、特殊な状況下では炎症誘発性に作用する。アデノシンの吸入は、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者において、おもに A₂ 受容体を介する気管支局所肥満細胞からのメディエータ放出促進作用を通して気管支収縮効果を発揮する⁵⁾。一方、上記疾患を有しない健常者では、アデノシン吸入は気管支収縮作用を全く示さない。

④神経系に対する作用◆ATP 自体は、組織および脊髄も膜下投与されると、P2X 受容体を介して強力な発痛物質として作用する¹⁾。ATP の P2Y 受容体を介した鎮痛作用は弱い。炎症性疼痛の成立において ATP は化学的メディエータの一員として重要な役割を担う。一方 ATP の分解産物のアデノシンは、末梢侵害受容体の A₂ 受容体を直接刺激して発痛作用を發揮するものの、脊髄において A₁ 受容体を介する鎮痛作用を發揮し、総体的には鎮痛効果を發揮する¹⁾。静注された ATP は、おもにアデノシンとして鎮痛効果を發揮する¹⁾。

(3) 薬物動態◆静注された ATP は、血中のエクヌクレオチダーゼにより秒単位でアデノシンまで分解され、血漿半減期は数秒である。また、アデノシンもきわめて迅速に細胞内に取り込まれるので、血漿半減期はやはり秒単位である。したがって静注 ATP の効果の発現と消失はきわめて迅速であり、持続的効果を得るには持続静注を要する。

2) 適応

ATP の保険適応は、頭部外傷後遺症、心不全、各種神経筋疾患、慢性胃炎、慢性肝疾患などに限られ、麻酔領域で適応症に対して注射剤を投与する機会はまれである。麻酔領域では、保険適応外の以下の目的に使用される。

(1) 発作性上室性頻拍症 (PSVT) に対する抗不整脈作用◆ATP の単回ボラス静注は、PSVT、特にその多くを占める房室結節回帰性頻拍の停止に高い有効性 (90%) を示す^{2,4)}。WPW 症候群の副伝導路起源の PSVT では、ジギタリスとベラパミルは副伝導路の不応期を短縮するので禁忌であるが、ATP は使用可能である⁴⁾。また ATP は一般に心室頻拍 (VT) には奏功しないが、ベラパミルと異なり VT に用いても安全なので、変行伝導による幅広い QRS を伴う PSVT と VT の鑑別にも有用である⁴⁾。

(2) 低血圧麻酔◆静脈内 ATP とアデノシンは、用量依存性の血圧低下作用を示す。ATP は血中での分解により、アデノシンは細胞内取り込みとその後の脱アミノ化により、いずれも血漿半減期は数秒以下である。したがって低血圧作用の発現と消退はきわめて迅速で、術中も血圧に応じて投与速度を変えることで血圧の精密な調節が容易である^{6,7)}。ニトロプルシド (NP) は反射性頻脈を生じるのに対して、ATP とアデノシンは交感神経からのノルアドレナリン放出も抑制するので反射性頻脈を生じにくく、反跳性高血圧も生じにくい^{6,7)}。同等の低血圧状態で、ATP も NP も心収縮能には影響しないが、ATP の方が NP より、血管抵抗の減少が大きく、心拍出量と冠血流量がより高く保たれる⁸⁾。NP が肝血流量を増加させる以外、両薬物とも脳、脊髄、脾、腎、腸管、筋、皮膚への血流に有意な変化を生じない⁸⁾。しかし、過度の低血圧では冠血流を含めた臓器血流は減少し得るので、過度の低血圧は避けるべきである。

3) 使用法

(1) PSVT に対する抗不整脈作用◆1 回につき ATP を 10～20 mg を一気にボラス静注する²⁾。緩徐に静注すると、ATP は急速に血中から消失するので、効果が得られない。静注に引き続き数秒間の高度徐脈、房室ブロック、洞停止、不整脈と低血圧に引き続き、速やかに洞調律と血圧が回復する。超短時間作用性であるため、繰り返し投与も可能である。

(2) 低血圧麻酔◆動脈圧と心電図を監視しながら ATP を 200～500 μg/kg/min で持続静注し、血圧の反応を監視しながら維持量を

調節する⁷⁾.

4) 注意点

本邦で販売される静注用 ATP 製剤の添付文書には禁忌・慎重投与事項は、下記の (1) - ①しか記載されていない。しかし心臓疾患診断用のアデノシン注射製剤 (アデノスキャン[®]注) の添付文書に照らして、下記の (1) - ②以下の禁忌・慎重投与事項にも留意の必要がある。

(1) 禁忌

- ①脳出血直後の患者
- ②薬物治療によっても安定しない不安定狭心症患者
- ③人工ペースメーカー装着患者を除く、Ⅱ度またはⅢ度房室ブロックの患者、洞不全症候群または症候性の著しい洞性徐脈のある患者
- ④QT 延長症候群の患者 (徐脈による Torsades de pointes 誘発の可能性)
- ⑤高度な低血圧または代償不全状態の心不全のある患者
- ⑥喘息等の気管支攣縮性肺疾患やその疑いのある患者

(2) 慎重投与

- ①不安定狭心症患者
- ②心筋梗塞急性期の患者
- ③Ⅰ度房室ブロックまたは脚ブロックのある患者
- ④心房細動・粗動または副伝導路のある患者
- ⑤交感神経機能異常、狭窄性心臓弁疾患、心膜炎や心膜浸出、脳血流不全を伴う狭窄性頸動脈疾患、循環血液量減少未処置の患者
- ⑥COPD の患者

(3) 副作用 ◆本邦販売の静注用 ATP 製剤の添付文書には、ショック様症状 (胸内苦悶、悪心、顔面潮紅、咳、吃逆、熱感等：発生頻度 0.1%未満)、嘔気・嘔吐、食欲不振、一過性の心悸亢進、頭痛 (以上、頻度不明) しか記載がない。しかし、アデノシン注射製剤の添付文書に照らして、下記の副作用にも留意の必要がある。

- ①房室ブロック・洞停止・洞房ブロック・徐脈・心室性期外収縮・心房性期外収縮・ST-T 変化・QT 延長・QRS 幅拡大 ◆アデノシンには洞結節や房室結節に直接的な抑制効果があり、急速静注で房室ブロックや洞停止、その他の心電図異常などを誘発する可能性がある。しかし、通常は投与終了数秒で回復し始め、治療を要しない。
- ②低血圧 ◆急速静注、あるいは高用量持続静注で低血圧を生じるが、循環血液量不足がない限り、投与中止により血圧は迅速に回復する。
- ③気管支攣縮 ◆喘息および COPD 患者では、アデノシン吸入が気管支攣縮を誘発する。まれながら、アデノシンの静注でも喘息患者で発作を誘発した症例報告がみられる。
- ④胸痛・胸部不快感・心窩部不快感、息切れ・呼吸困難・頻呼吸、胃腸 / 腹部不快感・嘔気・嘔吐・腹痛、潮紅、頭痛、不安・神経過敏、異常感覚など ◆意識下患者で、ATP のボース投与や高用量の持続静注を行うと、各種の自覚症状を生じる。このうち胸痛・胸部不快感・心窩部不快感が最も高頻度に生じる。ちなみに心臓疾患診断目的では、アデノシン 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (本邦では 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) で 6 分間の使用が行われるが、副作用は軽度で、投与終了後 1~2 分以内に、上記のいずれの症状も自然消失する²⁾。

(4) 高齢者 ◆一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

(5) 妊産婦 ◆妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

(6) 相互作用

- ①カフェイン、テオフィリン、アミノフィリンなどキサンチン誘導体は、そのアデノシン受容体拮抗作用のため、静脈内 ATP とアデノシンの効果を減弱する。
- ②ジピリダモールは、そのアデノシンの細胞内取り込み抑制効果により、これらの効果を増強するので併用しない。

5) 参考文献

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

- 1) Hayashida M, Fukuda K, Fukunaga A : Clinical application of adenosine and ATP for pain control. J Anesth 2005 ; 19 : 225-235 (Ⅲ)
- 2) Faulds D, Chrisp P, Buckley MM : Adenosine. An evaluation of its use in cardiac diagnostic procedures, and in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia. Drugs 1991 41 : 596-624 (Ⅲ)

-
- 3) Rongen GA, Floras JS, Lenders JW, et al : Cardiovascular pharmacology of purines. Clin Sci (Lond) 1997 ; 92 : 13-24 (Ⅲ) 1
 - 4) Malcolm AD, Garratt CJ, Camm AJ : The therapeutic and diagnostic cardiac electrophysiological uses of adenosine. Cardiovasc Drugs Ther 1993 ; 7 ; 139-47 (Ⅲ) 2
 - 5) Polosa R : Adenosine-receptor subtypes : their relevance to adenosine-mediated responses in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2002 ; 20 : 488-96 (Ⅲ) 3
 - 6) Fukunaga AF, Flacke WE, Bloor BC : Hypotensive effects of adenosine and adenosine triphosphate compared with sodium nitroprusside. Anesth Analg 1982 ; 61 : 273-8 (動物実験) 4
 - 7) 田野雅美, 風間富栄, 池田和之 : ATP による人為的低血圧麻酔法の循環動態と血漿カテコラミン濃度. 臨床麻酔 1984 ; 8 : 967-972 (Ⅱ-c) 5
 - 8) Kien ND, White DA, Reitan JA, et al : Cardiovascular function during controlled hypotension induced by adenosine triphosphate or sodium nitroprusside in the anesthetized dog. Anesthesiology 1985 ; 63 : 517-25 (動物実験) 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

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

●IX 産科麻酔薬の「アドレナリン」の頁へ ●XII その他の「アドレナリン」の頁へ

1) 薬理作用¹⁾

(1) 作用機序 ◆ α ならびに β アドレナリン受容体に作用する。

(2) 薬効

- ①循環器系に対する作用 ◆心臓の β_1 アドレナリン受容体に作用し、洞房結節での陽性変時作用により心拍数を増加させ、陽性変力作用により心筋の収縮力を増強する。心拍出量、心筋酸素消費量、心仕事量は増大する。心停止では、心静止を洞調律に復することがある。心室細動では細動波の振幅を増大させ、除細動を容易にする。冠動脈は拡張するが、末梢血管は収縮し、血圧を上昇させる。左房圧は上昇し、肺毛細血管濾過圧が上昇する。皮膚血管は収縮する。
- ②呼吸器系への作用 ◆非経口的または吸入で β_2 アドレナリン受容体を刺激し、気管支平滑筋を弛緩させ、 α アドレナリン受容体に作用し気管支の小動脈を収縮させる。ヒスタミンの遊離を抑制する。
- ③眼への作用 ◆結膜の血管を収縮させ、虹彩筋を収縮させ散瞳する。房水の産生を抑制し、流出を促進させるので、眼圧は低下する。
- ④糖代謝への作用 ◆肝臓での糖生成を増加させ、組織での糖の取り込みを抑制し、膵臓からのインスリン分泌を抑制するので高血糖になる。筋肉での糖生成は増加し、乳酸が上昇する。カリウムが一過性に上昇し、引き続き低カリウム血症が持続する。
- ⑤子宮への作用 ◆子宮筋の α ならびに β アドレナリン受容体に作用する。しかし、投与経路、投与量、ホルモン環境の状態により作用は異なる。妊娠末期では子宮収縮に拮抗し、分娩第2期を延長させる。

(3) 薬物動態

- ①代謝 ◆交感神経細胞内に取り込まれるか、あるいは組織内で、主としてカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ、モノアミノオキシダーゼによって速やかに代謝・不活化される。
- ②排泄 ◆大部分がメタネフリン、そのグルクロン酸および硫酸抱合体、3-メトキシ-4-ヒドロキシマンデル酸等の代謝物として尿中に排泄される。

2) 適応

- (1) 気管支痙攣 ◆気管支喘息、百日咳、慢性気管支炎、肺気腫などに基づく気管支痙攣に対し、気管支拡張薬として使用する。激しい喘息発作では頻呼吸で1回換気量が低下しているため、吸入より皮下投与が有効である。代謝性アシドーシスあるいは、粘調な気道の粘液があると気管支痙攣の治療効果は低下する。
- (2) アナフィラキシー²⁾ ◆重度の上気道(喉頭)浮腫や下気道の浮腫(喘息)、心血管虚脱が起こることがあり、気道、呼吸、循環の緊急補助が必要である。
- (3) 急性低血圧またはショック時の補助治療 ◆心停止状態にないが変力効果または昇圧効果を必要とする患者にも使用できる。
- (4) 症候性徐脈に対する代替薬²⁾ ◆第1選択薬はアトロピン、ベレーシングであるが、これらの治療が無効のときに使用してもよい。
- (5) 心停止の補助治療²⁾ ◆自己心拍再開に重要な薬物であり、人工呼吸、心マッサージ、(心室細動、心室頻拍では)除細動に引き続き、すべての心停止に対し使用される。 α アドレナリン作用により大動脈拡張期圧を上昇させ、冠動脈還流圧を上げる。
- (6) 局所麻酔薬の作用延長、増強³⁾ ◆局所麻酔薬の血管内吸収を低下させ、血中濃度の上昇を抑制し、局所麻酔薬中毒の危険性を低下させる。
- (7) 手術時の局所出血の予防と治療⁴⁾ ◆生理食塩液または局所麻酔薬で希釈し、術野に用いることにより小動脈、毛細血管からの出血をコントロールする。
- (8) 局所麻酔薬の血管内誤投与の早期診断^{5,6)} ◆局所麻酔薬で希釈し、血管内に注入されると血圧が上昇し、頰脈となり、心電図でT波が平坦化する。

3) 用法

- (1) 気管支痙攣²⁾ ◆0.01 mg/kg (1000倍希釈, 1 mg/mL)を3回に分けて20分間隔で皮下投与する。
- (2) アナフィラキシー²⁾
 - ①成人 ◆筋注は0.3~0.5 mg (1000倍希釈, 1 mg/mL)を15~20分ごとに繰り返す。静注では0.1 mg (1万倍希釈, 0.1 mg/mL)を5分以上かけてゆっくり投与する。1~4 μ g/minで持続静注するとアドレナリンの頻回反復投与の必要がなくなる可能性がある。
 - ②小児 ◆0.01 mg/kgを20分ごとに静注する。
- (3) 急性低血圧またはショック時の補助治療 ◆初回投与量は1 μ g/minであり、適宜調節する。
- (4) 症候性徐脈に対する代替薬²⁾ ◆2~10 μ g/minで持続静注を開始し、反応に応じて調節する。
- (5) 心停止の補助治療²⁾ ◆心肺蘇生時には静脈内、気管内、骨髄内、心腔内に投与できる。

- ①成人◆1回1mg(1mL)を静注する。静脈路が末梢であれば20mLの生理食塩液などで後押し静注する。必要であれば3~5分ごとに繰り返す。気管内投与では、静注の2~2.5倍を5~10mLの蒸留水で希釈し注入する。骨髄内投与は静注量と同じである。
- ②小児◆初回の静注、骨髄内投与は0.01mg/kg、気管内投与は0.1mg/kgが勧められる。新生児の静注量は0.01~0.03mg/kgである。必要であれば3~5分ごとに繰り返す。
- (6)手術時の局所出血の予防と治療⁴⁾◆0.1%溶液を、1万倍(0.1mg/mL)から20万倍(0.005mg/mL)になるように、生理食塩液または局所麻酔薬に添加し、局所注入、散布する。鼻出血の予防、治療には1000倍希釈(1mg/mL)から5000倍希釈(0.2mg/mL)の溶液を局所に散布する。
- (7)局所麻酔薬の血管内誤投与の早期診断^{5,6)}◆0.1%溶液を、血管収縮薬未添加の局所麻酔薬20mLに対して0.1mL(20万倍、0.005mg/mL)の割合に添加して、2~3mLを投与し、心拍数、血圧、心電図変化を観察する。

4) 注意点

- (1)基本的注意点◆点滴静注で大量の投与液が血管外に露出すると、局所の虚血性壊死が起こることがある。心肺蘇生時には炭酸水素ナトリウムとの混注は避ける。
- (2)禁忌◆ α アドレナリン作動薬は心筋の不整脈閾値を低下させ、他の薬物、状態によっても増強される⁷⁾。
- ①ジギタリス製剤使用、急性心筋梗塞などで心筋が過敏になっているときは、併用により心室性不整脈が出現することがある。
- ②向精神薬(ブチロフェノン系薬物、フェノチアジン系薬物、イミゾベンジル系薬物、ゾテピン、チオチキセン、リスパリドン)◆これらの薬物の α 遮断作用により、本薬の β 刺激作用が優位になり、低血圧が起こることがある。
- ③狭隅角で眼圧上昇の素因がある患者◆点眼・結膜下投与により閉塞隅角緑内障の発作を誘発することがある。
- ④局所麻酔薬に添加して用いる場合は、耳介、指趾、陰茎に投与しない。
- (3)慎重投与
- ①揮発性吸入麻酔薬◆扁桃腺摘出術、形成外科手術で手術中の局所出血予防目的でアドレナリンが用いられることがある。揮発性吸入麻酔薬は心筋のカテコラミン感受性を増強させ、アドレナリン併用により心室性不整脈、心室細動を起こす危険性が增大する。揮発性吸入麻酔薬の中では、セボフルラン、イソフルランは比較的安全とされている⁸⁾。しかし不整脈の報告が散見されるので、セボフルラン、イソフルランによる全身麻酔中のアドレナリンの使用は希釈濃度、投与速度、総投与量に留意し慎重に投与すべきである⁹⁾。
- ②イソプレナリン(イソプロテレノール)等の他のカテコラミン製剤、アドレナリン作動薬の併用◆これらの薬物の β 刺激作用により交感神経興奮が増強し、不整脈、ときに心停止が起こることがあるので慎重に投与する。
- ③本剤の成分、交感神経作動薬に対し過敏症の既往歴がある患者
- ④高血圧、動脈硬化症、甲状腺機能亢進症、心室性頻拍等の重症不整脈がある患者
- ⑤糖尿病の患者
- ⑥精神神経症、コカイン中毒の患者
- ⑦その他◆肺気腫、高齢者、心疾患のある患者、小児等、脊髄くも膜下麻酔を行う患者
- (4)相互作用◆モノアミン酸化酵素阻害薬、三環系抗鬱薬(イミプラミン、アミトリプチリン等)、分娩促進薬(オキシトシン等)、麦角アルカロイド類(エルゴタミン等)、ジギタリス製剤、キニジン、甲状腺製剤(チロキシン等)、非選択的 β 遮断薬(プロプラノロール等)、血糖降下薬(インスリン等)
- (5)副作用
- ①肺水腫
- ②その他の副作用◆心悸亢進、T波平低下、胸内苦悶、不整脈、顔面紅潮・蒼白、血圧異常上昇、頭痛、眩暈、不安、振戦、過敏症状等、嘔気・嘔吐、熱感、発汗
- (6)高齢者◆本薬の作用に対する感受性が高いことがあるので、少量から開始するなど慎重に投与する。
- (7)小児◆全身の副作用が起こりやすいので慎重に投与する。

5) 参考文献

- (本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：I：ランダム化比較試験、II-a：非ランダム化比較試験、II-b：コホート研究または症例対照研究、II-c：時系列研究または非対照実験研究、III：権威者の意見、記述疫学)
- Hoffman BB, Lefkowitz RJ : Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds) ; Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York, McGrawHill, 1996, pp 204-209 (III)
 - American Heart Association. Inc. (日本語監修：野々木宏，他)：「第8章：成人の ACLS」：AHA 心肺蘇生と救急心血管治療のためのガイドライン 2010, シナジー，東京，2012, pp S739-S778 (II, III)
 - Niemi G, Breivik H : Epinephrine markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a small-dose infusion of ropivacaine, fentanyl, and epinephrine after major thoracic or abdominal surgery : a randomized, double-blinded crossover study with and without epinephrine. Anesth Analg 2002 ; 94 : 1598-1605 (I)

-
- 4) 大川岩夫, 辻 ゆり, 真鍋雅信, 他 : エピネフリンの鼻粘膜収縮作用. 麻酔 1992 ; 41 : 979-983 (I) 1
 - 5) Takahashi S, Tanaka M, Toyooka H : The efficacy of hemodynamic and T-wave criteria for detecting intravascular injection of epinephrine test dose in propofol-anesthetized adults. Anesth Analg 2002 ; 94 : 717-722 (I) 2
 - 6) Minzter BH, Johnson RF, Grimm BJ : The practice of thoracic epidural analgesia:a survey of academic medical centers in the United States. Anesth Analg 2002 ; 95 : 472-475 (I) 3
 - 7) Kulier AH, Tumer LA, Vodacovic S, et al : Multiple agents potentiate α 1-adrenoceptor-induced conduction depression in canine cardiac Purkinje fibers. Anesthesiology 2000 ; 92 : 1713-1721 (I) 4
 - 8) Navarro R, Weiskopf RB, Moore MA, et al : Humans anesthetized with sevoflurane or isoflurane have similar arrhythmic response to epinephrine. Anesthesiology 1994 ; 80 : 545-549 (I) 5
 - 9) 村川徳昭, 洪 浩彰, 坪 敏仁, 他 : 扁桃腺摘出術において止血用エピネフリン局注により循環不全を来した 2 症例. 麻酔 1998 ; 47 : 955-962 (II-c) 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)

●X 小児麻酔薬の「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。
- 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、腺液、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 ◆中枢神経系には、治療量で延髄、大脳諸中枢に対する緩やかな興奮作用を示す。中枢性迷走神経興奮および呼吸中枢刺激作用により、呼吸数および、ときに深さも増大させる。

(3) 薬物動態

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

2) 適 応

- (1) 迷走神経性徐脈および迷走神経性房室伝導障害、その他の徐脈および房室伝導障害
- (2) 心肺蘇生
- (3) 麻酔前投薬: 迷走神経遮断作用、分泌抑制作用
- (4) 非脱分極性筋弛緩薬の拮抗: 抗コリンエステラーゼ薬のムスカリン作用の拮抗 ◆注射薬のみ
- (5) ECT(電気的痙攣療法)の前投与 ◆注射薬のみ
- (6) 有機リン系殺虫剤・副交感神経興奮剤の中毒
- (7) 胃・十二指腸潰瘍における分泌ならびに運動亢進、胃腸の痙攣性疼痛、胆管・尿管の痙攣、痙攣性便秘
- (8) 気管支痙攣 ◆本邦では適応外となる
- (9) 夜尿症、非薬物性パーキンソニズム ◆経口薬のみ
- (10) 眼科用剤として診断または治療を目的とする散瞳と調節麻痺 ◆点眼薬、眼軟膏のみ

3) 使用法

- (1) 一般適応に対する通常使用法 ◆成人では、通常 0.5 mg (1 アンプルまたは 1 シリンジ)を皮下注、筋注または静注する。または、成人 1 日 1.5 mg を 3 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

- (2) 徐脈および房室伝導障害◆可逆的な原因がないときには、アトロピンは急性の徐脈における第1選択薬である。初回投与量は次の通りである。
- ①経口投与◆0.02~0.03 mg/kg,
 - ②筋注・皮下注◆0.01~0.02 mg/kg
 - ③静注◆0.01mg/kgを用いる。年齢、症状により適宜増減する。
- (3) 心肺蘇生⁴⁾◆AHA(米国心臓学会)およびERC(ヨーロッパ蘇生協議会)の心肺蘇生法ガイドライン2000および2005が現在の使用基準となっている(各ホームページで閲覧可)。
- ①成人◆アトロピン(the recommended atropine dose)は徐脈に対して3~5分ごとに0.5mgを静注し、総投与量は3mg(0.04mg/kg)までとする。0.5mg未満のアトロピン硫酸塩水和物投与はさらに心拍数を低下させるといった、逆説的な結果を引き起こすかもしれない。なお、循環不全を伴う患者に対して、アトロピンを投与することにより体外ペーシングを遅らせてはならない。
 - ②小児◆0.02mg/kg(最小投与量0.1mg)を静注する。1回あたりの最大投与量は小児で0.5mg、思春期青年で1mgとする。5分ごとの繰り返しが可能で、総投与量は小児で1mg、思春期青年で2mgまでとする。気管内投与および骨髄内投与も認められており、1回あたり0.02~0.03mg/kgを投与する。なお、徐脈に対してアトロピンを使用するときには、適切な酸素化と換気が確保され、体温異常がないことを確認する。
- (4) 麻酔前投薬
- ①経口投与◆麻酔導入60~120分前に0.02~0.03mg/kgを投与する。
 - ②筋注・皮下注◆麻酔導入30~60分前に0.01~0.02mg/kgを投与、通常は0.5mg(1アンブルまたは1シリンジ)を上限とする。
 - ③静注◆麻酔導入時に0.01mg/kgを投与する。
- なお、年齢、症状により適宜増減する。(注1参照)
- (5) 非脱分極性筋弛緩薬の拮抗
- ①成人◆ネオスチグミン1~2mg(0.02~0.06mg/kg)最高5mgまでをアトロピン硫酸塩0.5~1mg(0.01~0.02mg/kg)とともに(ネオスチグミン:アトロピン=2:1)緩徐に(2~3分かけて)静注する。5分後に呼吸抑制がまだ認められる場合は追加投与する。ただし、成人でネオスチグミン5mgを超えて投与しないこと。効果の判定は胸郭の挙上、複視が認められないことなどで判定するが、筋弛緩モニターで確認することが望ましい。上肢挙上が10秒可能であれば十分拮抗されていると判定できる⁵⁾。拮抗効果が認められない場合は追加投与せず人工呼吸の続行に努める。また、もし大量投与によりコリン作動性ブロックが生じた場合も人工呼吸を続行し、筋弛緩モニターで観察し、自然回復を待つべきである。ムスカリン様作用を防止するためアトロピンを併用するが、アトロピンをネオスチグミン投与前に投与する方法と混合して投与する方法がある。心拍数への影響が問題となるが、混合して2分間かけて静注した方が心拍数の変動が少なく有益である⁶⁾。なお、アトロピンの量は心拍数により適宜増減する。
 - ②小児◆ネオスチグミン0.04(0.03~0.07)mg/kgに対しアトロピン0.02(0.015~0.03)mg/kgを緩徐に静注する。年齢、症状により適宜増減する。
 - ③2008年より、アトロピンとネオスチグミンを1:2の割合に混和した、非脱分極性筋弛緩作用拮抗専用のプレフィルドシリンジ製剤も発売されている。
- (7) 電気痙攣療法(electroconvulsive therapy:ECT)の前投与◆通常、成人1回0.5mg(1アンブルまたは1シリンジ)を皮下、筋注または静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。(注2参照)
- (8) 有機リン系殺虫剤中毒
- ①軽症◆アトロピン硫酸塩水和物として、0.5~1mg(1~2管)を皮下注射するか、または0.5~1mgを経口投与する。
 - ②中等症◆アトロピン硫酸塩水和物として、1~2mg(2~4管)を皮下注・筋注または静注する。必要があれば、その後20~30分ごとに繰り返し注射する。
 - ③重症◆初回、アトロピン硫酸塩水和物として、2~4mg(4~8管)を静注し、その後症状に応じてアトロピン飽和の徴候が認められるまで繰り返し注射を行う。
- (9) 気管支拡張³⁾◆成人では0.025mg/kg、小児では0.05mg/kgを2~3mLの生食で希釈し、4~6時間ごとにネブライザーで吸入させる。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①視調節障害、散瞳等を起こすことがあるので、本薬投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないなど注意する。
- ②奇異性徐脈を防ぐために、最小投与量(0.1mg)よりも少ない量は投与しない。

(2) 禁忌

- ①緑内障の患者◆房水通路が狭くなり眼圧が上昇し、緑内障を悪化させることがある。

- ②麻痺性イレウスの患者◆消化管運動を抑制し、症状を悪化させることがある。 1
- ③本薬に対し過敏症の既往歴のある患者 2
- ④次の患者には慎重に投与する 3
- a) 前立腺肥大のある患者◆排尿困難を悪化させることがある。 4
- b) 鬱血性心不全のある患者◆心拍数増加により、心臓に過負荷をかけ症状を悪化させることがある。 5
- c) 重篤な心疾患のある患者◆心筋梗塞に併発する徐脈や房室伝導障害には、過度の迷走神経遮断効果として心室頻脈・細動を起こすことがある。 6
- d) 潰瘍性大腸炎の患者◆中毒性巨大結腸があらわれることがある。 8
- e) 甲状腺機能亢進症の患者◆頻脈、体温上昇等の交感神経興奮様症状が増強することがある。 9
- f) 高温環境にある患者◆発汗抑制が起り、体温調節が困難になることがある。 10
- ⑤次の薬物との併用に注意する 11
- a) 抗コリン作用を有する薬物（三環系抗鬱薬、フェノチアジン系薬物、イソニアジド、抗ヒスタミン薬など）◆抗コリン作用を相加的に増強する。 12
- b) MAO 阻害薬◆抗コリン作用を増強させる。 14
- c) ジギタリス製剤◆ジギタリス製剤の血中濃度を上昇させる。 15
- d) プラリドキシムヨウ化メチル (PAM) ◆局所血管収縮作用がアトロピンの組織移行を遅らせる。 16
- (3) 副作用 17
- 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。 18
- ②アトロピン中毒◆過量投与で頻脈、心悸亢進、口渴、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、譫妄等を起こすことがある。必要なら気道確保、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。 20
- ③その他の副作用◆投与を中止するなど適切な処置を行う。 23
- a) 眼症状◆散瞳、視調節障害、緑内障 24
- b) 消化器◆口渴、嘔気・嘔吐、嚥下障害、便秘等 25
- c) 泌尿器◆排尿障害 26
- d) 精神神経系◆頭痛、頭重感、記憶障害等 27
- e) 呼吸・循環器◆心悸亢進、呼吸障害等 28
- f) 過敏症◆発疹等 29
- g) その他◆顔面潮紅、うつ熱、体温上昇等 30
- (4) 高齢者◆抗コリン作用による緑内障、記憶障害、口渴、排尿困難、便秘等があらわれやすいので慎重に投与する。 31
- (5) 妊婦・授乳婦◆アトロピンに子宮に対する影響はない、また通常使用量において、胎盤を通過しても胎児には悪影響はない^{7,8)}。 32

*注 1 ◆かつては必須ともされた麻酔前投薬におけるアトロピンの使用は、現在その賛否が問われている。本邦の麻酔科医に対するアンケートでも、抗コリン薬の使用頻度は 2000 年の 26%から 2005 年は 17%とさらに減少した⁹⁾。これは、周術期の心拍数や徐脈予防にアトロピン前投与が影響するとする報告がある一方^{10,11)}、徐脈をはじめとする麻酔導入時の合併症予防にアトロピンは確実なエビデンスに乏しいと考えられていることや、筋注・皮下注時の合併症や疼痛が有害と考えられ避けられるようになったことによる。ケタミン麻酔や耳鼻咽喉科手術・気管支ファイバー検査など気道分泌抑制が有用とされる状況でも、ルーチンでの使用には疑問が投げかけられた¹²⁻¹⁴⁾。ただ、脱分極性筋弛緩薬（スキサメトニウム）や最近の静脈麻酔薬（プロポフォル）や麻薬（レミフェンタニル）で徐脈が起りやすいことは知られており、アトロピン前投与の効果には賛否があるが¹⁵⁻¹⁷⁾、アトロピンの静注が臨床上必要となることもしばしば認められている。また、誤嚥性肺炎になり敗訴した判例があるため、麻酔前投与を奨励するという意見もある⁹⁾。現時点では、導入時の静注も含め、必要に応じて使用するという点に帰着すると思われる。

*注 2 ◆近年、ECT 時の徐脈や心静止には様々な作用機転が考えられており、アトロピン前処置の有効性も賛否が分かれている^{18,19)}。

5) 参考文献

- (本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している；I：ランダム化比較試験，II-a：非ランダム化比較試験，II-b：コホート研究または症例対照研究，II-c：時系列研究または非対照実験研究，III：権威者の意見，記述疫学)
- 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, 11thed, New York, McGraw-Hill Companies, 2006, pp 155-173 (III)
 - Moss J, Glick D: Autonomic system. In Miller RD (ed). Miller's Anesthesia 6th ed, New York, Elsevier Inc, 2005, pp 564-565(III)
 - 津崎晃一: 硫酸アトロピン. 落合亮一 監訳. 麻酔薬ハンドブック, 医学書院, 東京, 1996 (III)
 - Gabrielli A, O'Connor MF, Maccioli GA: Anesthesia Advanced Circulatory Life Support. Anesthesiology / Perioperative ACLS by The American Society of Critical Care Anesthesiologists & The American Society of Anesthesiologists, Committee on Critical Care Medicine, 2008 (III)
 - 嶋 武, 橋本保彦, 岩月賢一: 4 回連続刺激法 (train-of-four nerve stimulation) によるクラーレ残存効果の判定. 麻酔 1977; 26: 155-

- 161 (II-c) 1
- 6) 白井恵二, 橋本保彦, 岩月賢一: アトロピンおよびネオスチグミンの心拍数に及ぼす影響. 麻酔 1976 ; 25 : 386-390 (II-c) 2
- 7) Kanto J, Virtanen R, Iisalo E, et al : Placental transfer and pharmacokinetics of atropine after single maternal intravenous and intramuscular administration. Acta Anaesthesiol Scand 1981 ; 25 : 85 (II-a) 3
- 8) Abboud T, Raya J, Sadri S, et al : Fetal and maternal cardiovascular effects of atropine and glycopyrrolate. Anesth Analg 1983 ; 62 : 426-430 (I) 4
- 9) 中木敏夫: 「麻酔前投薬に関するアンケート」結果報告. LiSA 2006, 13, 580-585 (II-b) 5
- 10) 中塚逸央, 落合亮一, 武田純三: 麻酔前投薬量の硫酸アトロピンが心拍変動に与える影響. 日本臨床生理学会雑誌 32, 2002, 307-311, (II-b) 6
- 11) Yorozu M, Iijima T, Matsumoto M, et al : Factors influencing intraoperative bradycardia in adult patients. J Anesth 21, 2007, 136-141 (II-b) 7
- 12) Brown L, Green SM, Sherwin TS, et al : Ketamine with and without atropine. Acad Emerg Med 10, 2003, 482-483 (II-b) 8
- 13) Cowl CT, Prakash UB, Kruger BR : The role of anticholinergics in bronchoscopy. Chest 118, 200, 188-192 (II-b) 9
- 14) Grahman PR, Schroder A, Warzelhan J, et al : Bronchoscopy and rhythmic disorders. Premedication with atropine sulphate, as a rule? Pneumologie 56, 2002, 593-598 (II-b) 10
- 15) Easley RB, Maxwell LG : Should succinylcholine be used in children? Evidence-based practice of anesthesiology, Fleisher LA eds, 2004, Elsevier Inc, Philadelphia, pp415-418 (III) 11
- 16) Horiguchi T, Nishikawa T : Heart rate response to intravenous atropine during propofol anesthesia. Anesth Analg 2002 ; 95 : 389-392 (II-b) 12
- 17) Tirel O, Chanavaz C, Bansard JY, et al : Effect of remifentanyl with and without atropine on heart rate variability and RR interval in children. Anaesthesia 60, 2005, 982-989 (II-b) 13
- 18) Mayur PM, Shree RS, Gandgadhkar BN, et al : Atropine premedication and the cardiovascular response to electroconvulsive therapy. Br J Anaesth 1998, 81, 466-7, (II-b) 14
- 19) 眞田正美, 杉山 一, 宮島節子, 他: 修正型電気けいれん療法時に引き起こされる心静止を回避する方法について. 最新精神医学 12, 2007, 251-255 (II-b) 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

アミオダロン塩酸塩 amiodarone hydrochloride (別名: 塩酸アミオダロン)

1) 薬理作用

- (1) 循環器系に対する作用 ◆心筋の K^+ チャネル遮断作用とともに Na^+ チャネル遮断作用, Ca^{2+} チャネル遮断作用, さらにはアドレナリン受容体 (α, β) 拮抗作用を併せ持っており, その多様な薬理作用が大きな特徴である。ただ, 短期作用と長期作用が若干異なる¹⁾。短期作用とは静注の場合を指し, K^+ チャネル遮断作用, Na^+ チャネル遮断作用, Ca^{2+} チャネル遮断作用に加え, やや弱いもののアドレナリン受容体 (α, β) 遮断作用を有する。最大の特徴は K^+ チャネル遮断作用に伴う活動電位持続時間の延長と不応期の延長による抗不整脈作用であるが, これに他のチャネル遮断作用とアドレナリン受容体遮断作用が加わることでより強力な作用をもたらす。長期作用は経口投与の場合であり, K^+ チャネル遮断作用, Ca^{2+} チャネル遮断作用, アドレナリン受容体遮断作用がみられるが, 短期作用に比して, Ca^{2+} チャネル遮断作用が弱く, アドレナリン受容体遮断作用が増加する。さらにおもな作用である K^+ チャネルの作用形式が異なる。短期作用は K^+ チャネルで再分極に関与する遅延整流 K^+ チャネルのうち rapidly activated K channel (IKr) に作用するが, 長期作用は slowly activated K channel (IKs) に作用する。特に IKr は QT 延長症候群にみられる torsades de pointes の発生に関与するとされるので, 静注時は要注意であろうが, 経口投与では作用チャネルが異なるので他の K^+ チャネル拮抗薬(たとえばニフェカラン)に比べて torsades de pointes の発生があまりみられない。
- (2) 薬効 ◆ K^+ チャネルをはじめとしたイオンチャネルへの遮断作用およびアドレナリン受容体への拮抗作用に伴う抗不整脈作用がおもな作用である。動物実験では心筋梗塞に伴う心室細動, ジギタリス過剰投与に伴う不整脈, アドレナリン誘発性不整脈など様々な不整脈モデルにおける抗不整脈作用が示されている²⁻⁵⁾。また, 電気生理学的な研究においては洞房結節の自動能の抑制, 心室筋の再分極の延長から活動電位の持続時間の延長, QT 間隔の延長が認められ, 血行動態では陰性変時および変力作用がみられた¹⁾。
- (3) 薬物動態¹⁾ ◆日本人健康男子ではアミオダロンを 1.25 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg を 15 分間かけて単回静注した場合, 速やかに最高血中濃度に達し, それぞれ $2.9 \pm 0.6 \mu\text{g/mL}$, $7.1 \pm 1.5 \mu\text{g/mL}$, $13.7 \pm 3.4 \mu\text{g/mL}$ (平均 \pm SD) であった。5 mg/kg 投与後 77 日後までに血清中アミオダロン濃度はほぼ 4 相性に消失し, 最終消失半減期は 14.6 ± 7.9 日 (平均 \pm SD) であった。ちなみにその活性代謝物のモノ-N-デスエチルアミオダロンの半減期は 14.2 ± 4.9 日であった。なお, モノ-N-デスエチルアミオダロンの抗不整脈作用は動物実験においてアミオダロンと等価とされている。よって, 長期投与におけるアミオダロンの抗不整脈作用はアミオダロン本体とこの代謝物の合算と考えられている。

2) 適 応

心室細動や血行動態の不安定な心室頻拍等の生命に危険な不整脈で難治性かつ緊急を要する場合, 電氣的除細動に抵抗性のある心室細動の患者では, 第 1 選択をアミオダロンにすべきと考えられる。

心臓手術において術中からアミオダロンを静注で用い, その後経口投与で継続することで, 術後の心房細動の発生を抑制するという報告もある⁷⁾。これは本来の適応ではないが, 今後検討に値する研究結果といえる。

3) 使用法

成人に対しては点滴静注により投与する。アミオダロン塩酸塩 125 mg を 10 分間かけて持続静注を行う (1 アンプルは 150 mg で 3 mL であるので, 2.5 mL を取って投与することとなる)。その後, 50 mg/hr の持続投与を 6 時間, 次に 25 mg/hr の持続投与に減量し 42 時間の持続投与を行う。合計 48 時間の投与後に上記の不整脈の再発がみられる場合は同様に 10 分間で 125 mg を投与する。また, 初回投与より 48 時間後も継続の投与が必要と考えられる場合は同様に 25 mg/hr の持続投与を継続することができる。ただし, 継続投与の期間は最大 7 日である。

術中に特に緊急を要する場合は, 上記以外の使用法として, 1 アンプル (150 mg) の単回急速静注も経験上は可能であり, 有効である。電氣的除細動に抵抗性のある心室細動に対して, 従来のリドカイン投与よりアミオダロン 5 mg/kg の静注が有効であるとの報告がある⁶⁾。ただし, 心室細動や血行動態が不安定な心室頻拍のような緊急を要する不整脈では電氣的除細動が第 1 選択であり, それがすぐには難しい場合に本薬の投与をすべきである。

なお, 本邦においてはアミオダロンの小児への適応はない。ただし, AHA 救急蘇生のガイドライン 2005 では単回静注あるいは骨髄内投与量として 5 mg/kg とし, 最大投与量を 300 mg と規定し, 15 mg/kg まで反復投与可能とされている⁸⁾。

4) 注意点¹⁾

(1) 基本的注意点

- ① 施設の限定 ◆使用にあたっては致死的な不整脈治療に十分な経験のある医師に限り, 諸検査が可能で ICU, CCU あるいはそれに準ずる体制が整った緊急時の対応が可能な施設のみで使用すべきである。
- ② 患者の限定 ◆致死性不整脈の患者で, 難治性であり緊急を要する患者のみに使用する。
- ③ 使用時のモニタリング ◆本薬により新たな不整脈の誘発や既存の不整脈の増悪する場合もあるので, 心電図および血圧 (観血的

な持続モニターが望ましい)モニタリング下で使用すべきである。

④肝機能障害◆海外からの報告では重篤な肝機能障害が報告されているので、本薬投与後の肝機能の慎重な検査が適切である。

(2) 禁忌

①洞性徐脈、洞房ブロック、重度伝導障害(高度な房室ブロック、2束ブロックまたは3束ブロック)または洞不全症候群があり、ペースメーカーを使用していない患者は洞停止のリスクがある。

②循環虚脱または重篤な低血圧のある患者(血行動態不安定な心室細動または心室頻拍発作発現中は除く)はこれらを助長することがある。

③本薬成分またはヨウ素に対して過敏症の既往歴のある患者は、本薬の化学構造式にヨード基を含むため、過敏症が生じることがある。

④リトナビル、サキナビル、サキナビルメシル酸塩、インジナビル硫酸塩エタノール付加物、ネルフィナビルメシル酸塩、クラス Ia およびクラス III(ソタロール、ニフェカラン)の抗不整脈薬、ベプリジル、スバルフロキサシンまたはモキシフロキサシン塩酸塩を投与中の患者は、本薬と薬物代謝酵素を共有するため、これらの薬物との併用が本剤の血中濃度の大幅な上昇を招き、重篤な副作用が起こることがある。

⑤本薬と torsades de pointes を起こすことがある薬物との併用。その薬物としてはクラス Ia およびクラス III(ソタロール、ニフェカラン)の抗不整脈薬、ベプリジル、スバルフロキサシン、モキシフロキサシン塩酸塩、エリスロマイシン(注射剤)、ペンタミジン。

⑥重篤な呼吸不全のある患者では海外の臨床試験で無呼吸や呼吸困難等が報告されているため、症状の悪化することがある。

(3) 副作用

①間質性肺炎◆国内外で本薬の経口投与で報告されており、致死的な場合もある。胸部X線や理学的な所見で疑う場合は投与を中止し、適切な処置を講じる。

②肝機能異常◆AST、ALTの著しい上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、十分な観察を要する。異常が認められたら本薬の減量、中止ならびに適切な処置を行う。

③不整脈の悪化、循環動態の悪化◆血圧低下(14.9%)、徐脈(6.4%)、心不全(6.4%)、心電図上のQT延長(10.6%)、torsades de pointes、完全房室ブロック、心停止(頻度不明)

④その他◆不眠症(8.5%)、血中甲状腺刺激ホルモンの増加(10%以上)、嘔吐、嘔気、鼻出血、白血球減少、尿蛋白、頭痛(いずれも5%未満)

(4)高齢者◆呼吸機能、肝・腎機能が低下しているので、副作用が発現しやすい。投与量に注意し、心電図、胸部X線検査を定期的に行う。

(5) 妊婦

①妊娠中の投与により、新生児に甲状腺腫、甲状腺機能低下症・機能亢進症を起こしたと報告されている。

②胎盤を通過し、母乳に移行する。

③動物実験で、催奇形性はないが、胎児体重の低下や胎児死亡数の増加がある。

(6)小児◆小児における使用の安全性は確立されていない。本薬は生命にかかわる危険な不整脈に用いるので、有効性と危険性を説明し、使用する。

5) 参考文献

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

- 1) 医薬品インタビューフォーム「アンカロン[®]注 150(改訂第1版)」, 2007
- 2) Awaji T, Wu ZJ, Hashimoto K: Acute antiarrhythmic effects of intravenously administered amiodarone on canine ventricular arrhythmia. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 26: 869-878 (動物実験)
- 3) Winslow E, Campbell JK, Barron E: Effects of amiodarone on cardiac electrophysiology and inducibility of arrhythmias in chronically infarcted dogs: late arrhythmias, haemodynamics, and sympatholytic actions. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16: 896-904 (動物実験)
- 4) Patterson E, Eller BT, Abrams GD, et al: Ventricular fibrillation in a conscious canine preparation of sudden coronary death-prevention by short- and long-term amiodarone administration. Circulation 1983; 68: 857-864 (動物実験)
- 5) Takada K, Sumikawa K, Kamibayashi T, et al: Comparative efficacy of antiarrhythmic agents in preventing halothane-epinephrine arrhythmias in rats. Anesthesiology 1993; 79: 563-570 (動物実験)
- 6) Dorian P, Cass D, Schwartz B, et al: Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. N Engl J Med 2002; 346: 884-890 (I)
- 7) White CM, Caron MF, Kalus JS, et al: Intravenous plus oral amiodarone, atrial septal pacing, or both strategies to prevent post-cardiothoracic surgery atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Suppression Trial II (AFIST II). Circulation 2003; 108(Suppl 1): II200-206 (I)
- 8) 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Part 12: Pediatric Advanced Life Support. Circulation 2005; 112: IV-167-IV-187 (III)

アミノフィリン水和物 aminophylline hydrate

●XII その他の「アミノフィリン水和物」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序◆本薬の有効成分であるアミノフィリン水和物は、テオフィリン 2 分子とエチレンジアミン 1 分子からなる複合塩であり、体内ではテオフィリンとして存在し、薬効を発揮する。テオフィリンの作用機序として、次の説がある。

- ①ホスホジエステラーゼ阻害による細胞内 cAMP の増加
- ②アデノシン受容体の拮抗
- ③細胞内 Ca^{2+} の分布調節
- ④肥満細胞からの化学伝達物質の遊離抑制作用

(2) 薬効¹⁾

- ①心筋刺激作用◆心筋を直接刺激し、心拍出量を増加させる。この効果は、摘出心筋で容易に認めることができる。心疾患患者では、静脈圧の低下を伴う心刺激作用により、心拍出量を増大させるため、鬱血性心不全に適する。
- ②冠拡張作用◆虚血性心疾患患者に対し、冠血流の増大が認められている。また、冠動脈結紮による梗塞犬において、虚血部位の血流の有意な増加がみられる。
- ③利尿作用◆イヌの実験で尿量の増加とともに Na^+ および Cl^- の排泄も増加する。その作用機序は、心臓血管系の作用による腎血流の増加、腎糸球体濾過量の増加、腎尿細管における Na^+ および Cl^- の再吸収阻害等による。
- ④気管支拡張作用◆摘出モルモット気管支筋の弛緩作用により気管支拡張作用を示す。この作用は喘息患者でも確認されている。また、閉塞性肺疾患患者の肺動脈圧の低下や呼吸機能の改善も認められている。

(3) 薬物動態◆健常人（非喫煙者）に 400mg を 30 分間で単回点滴静注すると、消失相半減期は 9.51 ± 1.05 時間であった。機序は不明だが、喫煙者での血中半減期は統計的に短いことが知られている。成人の有効血中濃度は 8~20 $\mu\text{g/mL}$ である。

2) 適応

- (1) 気管支喘息、喘息性（様）気管支炎、肺性心、鬱血性心不全、肺水腫、心臓喘息、Cheyne-Stokes 呼吸、慢性閉塞性肺疾患（肺気腫、慢性気管支炎など）による呼吸困難
- (2) 未熟児無呼吸
- (3) 術後低換気の改善、発作性夜間呼吸困難
- (4) 狭心症（発作予防）
- (5) 脳卒中発作急性期

3) 用法

現在、本薬はもっぱら気管支喘息において使用されているので、気管支喘息における用法について記載する。

(1) 急性気管支喘息

- ①成人◆1回 250mg を 1日 1~2 回、生理食塩液または糖液に希釈して 5~10 分かけて緩徐に静注する。必要に応じて点滴静注する。
- ②小児◆には 1回 3~4mg/kg を静注する。投与間隔は 8 時間以上とし、最高用量は 1日 12mg/kg とする。

(2) 初回投与中に副作用が出現した場合◆注入を 5~10 分間中止し、さらに緩徐に投与する²⁾。

(3) 小児の気管支喘息ではあらかじめテオフィリンが投与されていない場合の無発熱時⁴⁾

- ①1 歳未満 初期投与量 3~4mg/kg、維持量 0.4mg/kg/hr
- ②1~2 歳 初期投与量 3~4mg/kg、維持量 0.8mg/kg/hr
- ③2~15 歳 初期投与量 4~5mg/kg、維持量 0.8mg/kg/hr
- ④15 歳以上 初期投与量 4~5mg/kg、維持量 0.6mg/kg/hr

(4) 乳児の気管支喘息⁴⁾

- ①大発作や呼吸不全に際し、 β_2 刺激薬やステロイド薬の効果が十分でない場合には、テオフィリン薬に関する十分な知識を持った医師により使用が考慮されることが推奨される。
- ②熱性痙攣や癲癇などの痙攣性疾患がある場合には原則として推奨されない。
- ③発熱時の使用は適応の有無を慎重に考慮する。
- ④血中濃度 10 $\mu\text{g/mL}$ を目安に設定し、必要に応じて血中濃度をモニタリングする。必要に応じて 15 $\mu\text{g/mL}$ 程度を上限として投与量を調節する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ① テオフィリン製剤を投与中の患者には、テオフィリンの血中濃度が測定されるまで本薬を投与しないことが望ましい。
- ② 鬱血性心不全患者に投与する場合はテオフィリンの血中濃度が上昇することがある。
- ③ テオフィリンによる副作用の発現は、テオフィリンの血中濃度の上昇に起因する 경우가多い。血中濃度を測定し、個々の患者に適した投与量を設定する。
- ④ 副作用が出現した場合には減量または中止し、テオフィリンの血中濃度を測定することが望ましい。

(2) 禁忌 ◆ エチレンジアミンまたはキサンチン系薬物に対し過敏症がある患者

(3) 慎重投与

- ① 急性心筋梗塞、重篤な心筋障害のある患者 ◆ 心筋刺激作用を有するため症状を悪化させることがある。
- ② 癲癇の患者 ◆ 中枢刺激作用によって発作を起こすことがある。
- ③ 甲状腺機能亢進症の患者 ◆ 甲状腺機能亢進に伴う代謝亢進、カテコラミンの作用を増強することがある。
- ④ 急性腎炎の患者 ◆ 腎臓に対する負荷を高め、尿蛋白が増加することがある。
- ⑤ 肝障害のある患者 ◆ テオフィリンのクリアランスが低下し、テオフィリン血中濃度が上昇することがあるので、血中濃度測定等の結果により減量すること。

(4) 相互作用 ◆ 他のキサンチン系薬物、中枢神経興奮薬、交感神経刺激薬 (β 刺激薬) など

(5) 副作用

- ① 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシーショック、痙攣、意識障害、急性脳症、消化管出血、横紋筋融解症、赤芽球癆、肝機能障害、頻呼吸、高血糖などがある。
- ② 急速静注した場合、眩暈、失神、動悸、前胸部痛、紅潮、高度の徐脈、心室性不整脈、高度の低血圧、心停止が生じることがある。
- ③ 血中濃度が 20~25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で消化器症状、心拍数増加、25~40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で心拍増加、呼吸促進、不整脈、痙攣、40~60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で中枢神経症状、不整脈、痙攣、60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で痙攣、または死亡。

(6) 高齢者 ◆ 高齢者では、テオフィリンのクリアランスが低下し、テオフィリンの血中濃度が上昇することがある。

(7) 妊婦、産婦、授乳婦

- ① 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のみ投与³⁾すること。胎盤を通過して胎児に移行し、新生児に嘔吐、神経過敏等の症状があらわれることがある。
- ② 本薬投与中は授乳を避けさせること。ヒト母乳中に移行し、乳児に神経過敏を起こすことがある。

(8) 小児

- ① 小児、特に乳幼児は成人に比べて痙攣を惹起しやすく、また、テオフィリンクリアランスが変動しやすいのでテオフィリン血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に投与すること。
- ② 次のような小児には、より慎重に投与すること。
 - a) 癲癇および痙攣の既往歴のある小児 ◆ 痙攣を誘発することがある。
 - b) 発熱している小児 ◆ テオフィリン血中濃度の上昇や痙攣等の症状があらわれることがある。
 - c) 6カ月未満の乳児 ◆ 乳児期にはテオフィリンクリアランスが一定していない。6カ月未満の乳児ではテオフィリンのクリアランスが低く、テオフィリン血中濃度が上昇することがある。低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

5) 参考文献

- (本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している:I:ランダム化比較試験、II-a:非ランダム化比較試験、II-b:コホート研究または症例対照研究、II-c:時系列研究または非対照実験研究、III:権威者の意見、記述疫学)
- 1) 福家伸夫: 麻酔とテオフィリン. 麻酔 1987; 36: 1640-1647 (III)
 - 2) Shats M, Zeiger RS, Harden K, et al: The safety of asthma and allergy medication during pregnancy. J Allergy Clin Immunol 1997; 100: 301-306 (II-a)
 - 3) Wender PJ, Ramin SM, Barnett-Hamm C, et al: Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 150-154 (I)
 - 4) 日本小児アレルギー学会: 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005 (http://www.iscb.net/JSPACI/oshirase/tekisei_gl2006.pdf) (III)

アムリノン amrinone

※本邦において、アムリノン製剤は 2006 年に販売中止となっている。

1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆ cAMP を特異的に分解するホスホジエステラーゼⅢを選択的に阻害することにより細胞内 cAMP を増加させ、心筋細胞、血管平滑筋内の cAMP を増加させる。心臓では細胞内カルシウム濃度を上昇させて強心作用を、血管では細胞内カルシウム濃度を低下させて拡張作用を示す。

(2) 薬効

①濃度依存的に右心房筋、乳頭筋の発生張力を増強させ、心筋収縮力を増強させる。

②心拍数に対する増加作用は少ない。

③低下した心筋収縮力と心拍出量を増加させ、中心静脈圧、右房圧、肺動脈楔入圧、左室拡張末期圧、左室拡張末期容量、左室収縮末期容量、全末梢血管抵抗と全末梢血管抵抗を低下させ、心不全を改善する。

④好中球機能を損なうことなく過剰に放出された活性酸素を消去する¹⁾。

⑤疲労した横隔膜の収縮力を改善する²⁾。

⑥心原性肺水腫における肺コンプライアンスを改善する³⁾。

⑦脳神経外科手術における核温の冷却および復温時間を短縮する^{4,5)}。

(3) 薬物動態 ◆ 健康人で単回静注したときの半減期は 2.8 時間である。心不全時は 5~8 時間である。血漿蛋白との結合率は 37.9~48.1% である。単回静注後 24 時間までに、主として未変化体で、他に少量の N-アセチル体および N-グリコシル体として投与量の約 30% が尿中に排泄される。

2) 適応

以下の状態で他の薬物でも効果が不十分な場合が適応である。

(1) 急性心不全、特に拡張障害や後負荷の上昇を伴う重症心不全⁶⁻⁸⁾

(2) 低心拍出量症候群

(3) カテコラミン無効時

(4) カテコラミンで重篤な不整脈が誘発された症例

(5) 開心術における人工心肺離脱時の循環補助⁹⁻¹¹⁾

3) 用法

注射液をそのまま、または生理食塩液で希釈し、1.0 mg/kg を 3~5 分かけて緩徐に静注する。最大効果発現時間は 10 分後である。作用持続時間は 2 時間である。必要に応じ、引き続き 10 μg/kg/min で点滴静注する。点滴投与量は、病態に応じて 5~15 μg/kg/min の範囲で適宜増減する。1 日の総投与量は 10 mg/kg を超えない。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①開封後酸化により着色するので、開封後は速やかに使用する。

②血圧、心拍数、心電図、尿量、体液および電解質、また可能な限り肺動脈楔入圧、心拍出量および血液ガス等、状態を観察しながら投与する。

③不整脈のためジギタリス製剤投与を受けている患者では、過度の利尿により低カリウム血症を起こしやすいので注意する。

④無症候性で可逆的な血小板減少、肝機能障害等が起こることがあるので、定期的に検査を行うなど臨床検査値の変動に注意する。異常が認められた場合には、中止し、適切な処置を行う。

⑤ブドウ糖を含む溶液と混合しない。

⑥血管外に漏出すると、静注部位を中心に炎症を起こすことがある。

⑦以下の注射製剤と混合後 24 時間までに配合変化を起こすことが確認されているので、混合しない。

a) ブドウ糖、マルトース含有の輸液。ただし、これらの輸液の点滴静注経路中に、本薬を IV Push 法による静注または Piggyback 法による点滴静注する場合は差し支えない。

b) ジアゼパム、アミノフィリン、フロセミド、カンレノ酸カリウム、アセタゾラミド、フェントラミンメシル酸塩、アンピシリン、セフォテタン、セフトジジム

(2) 禁忌

①肥大型閉塞性心筋症のある患者 ◆ 流出路閉塞が悪化する可能性がある。

②本薬または亜硫酸塩に過敏である患者◆添加物としてピロ亜硫酸ナトリウムを含有している。

③妊婦または妊娠している可能性のある婦人

(3) 副作用

①心室頻拍, 上室性または心室性期外収縮, 頻脈, 完全右脚ブロック等の不整脈

②血圧低下

③血小板減少

④嘔気・嘔吐, 上腹部痛

⑤酸素分圧の低下, 咳嗽

⑥眩暈等

⑦LDH, AST, ALT, Al-P, ビリルビン上昇等の肝機能異常

⑧毛髪および汗の黄染

⑨顔面のほてり感, 全身灼熱感, 静注部位の疼痛, 眠気, 鼻閉感, 浮腫, 血清総蛋白減少, 血清カリウムの低下

(4) 高齢者◆高齢者には, 血圧, 心拍数, 心電図, 尿量, 体液および電解質, また可能な限り肺動脈楔入圧, 心拍出量および血液ガス等, 状態を十分観察しながら, 点滴静注では 5 μg/kg/min から開始し, 過量投与にならないよう投与量に注意する。

(5) 妊婦・産婦・授乳婦◆妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しない(動物実験で胎仔骨格異常および胎仔外形異常が認められている)。本薬投与中は授乳を避けさせる。

(6) 小児◆新生児では腎機能の未熟さから排泄が遅延する¹³⁾など, 小児等に対する安全性は確立されていないが, 大血管転位の修復術や Fontan 手術の周術期管理における有用性が示唆される¹⁴⁾。

5) 参考文献

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

- 1) Mikawa K, Akamatsu H, Nishina K, et al : The effect of phosphodiesterase III inhibitors on human neutrophil function. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 1001-1005 (II-b)
- 2) Fujii Y, Toyooka H, Amaha K : Amrinone improves contractility of fatigued diaphragm in dogs. *Can J Anaesth* 1995 ; 42 : 80-86 (動物実験)
- 3) Takeda S, Takano T, Nakanishi K, et al : Amrinone improves lung compliance in patients receiving mechanical ventilation for cardiogenic pulmonary edema. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997 ; 41 : 624-628 (II-c)
- 4) Inoue S, Kawaguchi M, Sakamoto T, et al : Amrinone can accelerate the cooling rate of core temperature during deliberate mild hypothermia for neurosurgical procedures. *Br J Anaesth* 2001 ; 86 : 663-668 (II-b)
- 5) Inoue S, Kawaguchi M, Sakamoto T, et al : High-dose amrinone is required to accelerate rewarming from deliberate mild intra-operative hypothermia for neurosurgical procedures. *Anesthesiology* 2002 ; 97 : 116-123 (II-b)
- 6) 塚原郁夫 : 急性左心不全におけるアムリノンおよびドブタミンの効果. *岐阜大学医学部紀要* 1989 ; 37 : 1042-1054 (I)
- 7) 田中 隆, 遠藤孝雄, 宗像一雄, 他 : Win 40680(Amrinone) の臨床第 1 相試験—1 回静注法—. *臨床薬理* 1986 ; 17 : 489-507 (I)
- 8) 山田和生, 水野 康, 外畑 巖, 他 : 急性心不全に対する Win 40680 (Amrinone) の臨床効果の検討. *臨床と研究* 1990 ; 67 : 2217-2228 (I)
- 9) Kikura M, Sato S : The efficacy of preemptive milrinone or amrinone therapy in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 2002 ; 94 : 22-30 (II-b)
- 10) Kikura M, Levy JH, Bailey JM, et al : A bolus dose of 1.5 mg/kg amrinone effectively improves low cardiac output state following separation from cardiopulmonary bypass in cardiac surgical patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998 ; 42 : 825-833 (II-c)
- 11) Fita G, Gomer C, Jimenez MJ, et al : Amrinone in perioperative low cardiac output syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990 ; 34 : 482-485 (II-b)
- 12) Laitinen P, Ahonen J, Olkkola KT, et al : Pharmacokinetics of amrinone in neonates and infants. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000 ; 14 : 378-382 (II-b)
- 13) Laitinen P, Happonen J, Sairanen H, et al : Amrinone versus dopamine and nitroglycerin in neonates after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999 ; 13 : 186-190 (II-b)
- 14) Sorensen GK, Ramamoorthy C, Lynn AM, et al : Hemodynamic effects of amrinone in children after Fontan surgery. *Anesth Analg* 1996 ; 82 : 241-246 (II-c)

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

●IX 産科麻酔薬の「アルプロスタジル, アルプロスタジルアルファデクス」の頁へ

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

1) 薬理作用

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

(2) 薬効

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

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

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

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

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

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

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

⑧子宮収縮作用 ◆妊娠子宮に対し、子宮平滑筋に直接作用して子宮筋のプロスタグランジンE₂受容体を刺激する。それにより、子宮の筋肉細胞内でATP依存性のカルシウム結合を阻害し、細胞外から細胞内にカルシウムが流入し筋収縮を起こす外因性の機序と、細胞内の筋小胞体からカルシウムが放出し筋収縮をきたす内因性の機序が考えられている^{14,15)}。

⑨その他の臨床効果

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

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

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

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

(3) 薬物動態

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

②健康成人に60μgを2時間持続静注したとき、注入後5分以内に血漿中プロスタグランジンE₁(PGE₁)濃度は4.5pg/mLに増加し、持続静注終了時まで持続した。また半減期は0.2分(α相)と8.2分(β相)であった²²⁾。

2) 適応

(1)手術時の低血圧維持(高血圧症または軽度の虚血性心疾患を合併する場合)

(2)手術時の異常高血圧の緊急処置

(3)手術時の臓器血流維持、臓器機能維持 ◆保険適応外である。

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

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

(6)血行再建術後の血流維持

(7)動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存

(8)脊柱管狭窄症に伴う自覚症状および歩行能力の改善 ◆保険適応外である。

(9) オキシトシンや麦角製剤の投与でも子宮収縮が不十分な場合

1

2

3

3) 用法

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

4

(2) 手術時の異常高血圧の緊急処置 ◆ 0.1~0.2 µg/kg/min の速度で投与を開始し, 血圧の下降に注意しながら目的とする血圧まで下げ, 以後それを維持できる投与速度に調節する。なお低血圧を維持するためには, 通常 0.05~0.2 µg/kg/min を必要とする。

5

6

(3) 手術時の臓器血流維持・臓器機能維持 ◆ 0.02 µg/kg/min 以上で使用することで有効性が確認されている。特に肝硬変症や慢性肝炎などの肝機能障害を合併する患者での肝血流維持を目的に使用する場合, 0.01~0.05 µg/kg/min の範囲内で肝血流量は用量依存性に増加する⁸⁾。

7

8

9

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

10

(5) 振動病における末梢血行障害に伴う自覚症状の改善ならびに末梢循環・神経・運動機能障害の回復 ◆ 1回あたりアルプロスタジル 40~60 µg を 500 mL に溶解し, 2時間かけて点滴静注する(5~10 ng/kg/min)。投与回数は1日1~2回。

11

12

(6) 血行再建術後の血流維持 ◆ 上記の(3)手術時の臓器血流維持・臓器機能維持における用法に準じる。

13

(7) 動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存 ◆ 50~100 ng/kg/min で静注を開始し, 症状に応じて適宜増減し, 有効最小量で持続投与する。

14

15

(8) 脊柱管狭窄症に伴う自覚症状および歩行能力の改善 ◆ 1回量をアルプロスタジル 60 µg として 20~40 ng/kg/min で使用すれば副作用はなく, 痛みが緩和されるという報告がある²³⁾。

16

17

(9) オキシトシンや麦角製剤の投与でも子宮収縮が不十分な場合 ◆ 特に HELLP (溶血性貧血, 肝逸脱酵素上昇, 血小板低下)症候群などでの有用性が報告されている^{24~26)}。動物実験では吸入麻酔薬による子宮筋弛緩作用も用量依存性に抑制することが報告されている²⁷⁾。プロスタグランジン F_{2α} の 10 倍との報告がある²⁸⁾。

18

19

20

21

22

4) 注意点

(1) 基本的注意点

23

①作用には個人差があるので血圧を頻回に測定するとともに, 患者の全身状態を十分に管理しながら慎重に投与する。

24

②低血圧を必要とする手術では心電図, 尿量等により心機能や腎機能を監視する。

25

③低酸素性肺血管収縮反応の抑制が起こるため, 呼吸管理に注意する。

26

④過剰投与により著明な低血圧をきたした場合には投与を中止して, 処置を行う。その他の副作用があらわれた場合には投与速度を遅くするか投与を中止する。

27

28

⑤術後は患者の血圧が完全に回復するまで管理を行う。

29

(2) 禁忌

30

①重症の動脈硬化症および心あるいは脳に高度な循環障害のある患者(血流自己調節機能が障害されている可能性のある患者)

31

②重症の肝疾患, 腎疾患のある患者

32

③非代償性の高度の出血, ショック状態および呼吸不全の患者, 未治療の貧血患者

33

④妊婦または妊娠している可能性のある婦人

34

⑤本薬の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

35

(3) 副作用

36

①重大な副作用 ◆ ショック(頻度不明)を起こすことがあるので観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行う。

37

38

②その他の副作用

39

a) 循環器 ◆ 心電図異常(ST 上昇・低下, T 波逆転・平低下), 頻脈, 低血圧, 不整脈

40

b) 注射部 ◆ 静脈炎

41

c) 肝臓 ◆ AST・ALT の上昇等

42

d) その他 ◆ PaO₂ 低下, 尿量低下, タキフィラキシー

43

(4) 高齢者 ◆ 高齢者では一般に生理機能が低下しているので, 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。

44

45

(5) 小児 ◆ 動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存以外の低出生体重児, 新生児, 乳児または小児に対する安全性は確立していない。

46

47

48

49

5) 参考文献

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

50

51

- 1) Goto F, Otani E, Kato S, et al : Prostaglandin E₁ as a hypotensive drug during general anaesthesia. *Anaesthesia* 1982 ; 37 : 530-535 (II-a) 1
- 2) Yukioka H, Asada K, Fujimori M, et al : Prostaglandin E₁ as a hypotensive drug during general anesthesia for total hip replacement. *J Clin Anesth* 1993 ; 5 : 310-314 (I) 2
- 3) Fukusaki M, Nakamura T, Miyoshi H, et al : Splanchnic perfusion during controlled hypotension combined with acute hypervolemic hemodilution : a comparison with combination of acute normovolemic hemodilution-gastric intramucosal pH study. *J Clin Anesth* 2000 ; 12 : 421-426 (I) 4
- 4) Tsukada K, Sakaguchi T, Aono T, et al : Indocyanine green disappearance enhanced by prostaglandin E₁ in patients with hepatic resection. *J Surg Rec* 1996 ; 66 : 64-68 (II-b) 5
- 5) Hanazaki K, Kajikawa S, Fujimori Y, et al : Effects of prostaglandin E₁ administration during hepatectomy for chirrhotic hepatocellular carcinoma. *Hepato-Gastroenterology* 2000 ; 47 : 461-464 (II-a) 6
- 6) 林田眞和, 花岡一雄, 島田康弘, 他 : 全身・硬膜外併用麻酔下の上腹部手術におけるプロスタグランジン E₁ の臓器保護効果—第2部 : 低量プロスタグランジン E₁ の術中・術後の腎機能に及ぼす影響. *麻酔* 1997 ; 46 : 467-470 (II-a) 7
- 7) Abe K, Fujino Y, Sakakibara T : The effect of prostaglandin E₁ during cardiopulmonary bypass on renal function after cardiac surgery. *Eur J Clin Pharmacol* 1993 ; 45 : 217-220 (II-a) 8
- 8) Schmid ER, Bürki C, Engel MH, et al : Inhaled nitric oxide versus intravenous vasodilators in severe pulmonary hypertension after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999 ; 89 : 1108-1115 (I) 9
- 9) Eguchi S, Kawano T, Yinhua, et al : Effects of prostaglandin E₁ on vascular ATP-sensitive potassium channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007 ; 50 : 686-691 (*in vitro*) 10
- 10) Makino H, Aoki M, Hashiya N, et al : Increase in peripheral blood flow by intravenous administration of prostaglandin E₁ in patients with peripheral arterial disease, accompanied by up-regulation of hepatocyte growth factor. *Hypertens Res* 2004 ; 27 : 85-91 (II-c) 11
- 11) Tsuboi T, Hatano N, Nakatsuji K, et al : Pharmacological evaluation of OP 1206, a prostaglandin E₁ derivative, as an antianginal agent. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1980 ; 247 : 89-102 (*in vivo*) 12
- 12) Marchesi S, Pasqualini L, Lombardini R, et al : Prostaglandin E₁ improves endothelial function in critical limb ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003 ; 41 : 249-253 (II-c) 13
- 13) Hiraishi S, Fujino N, Saito K, et al : Responsiveness of the ductus arteriosus to prostaglandin E₁ assessed by combined cross sectional and pulsed Doppler echocardiography. *Br Heart J* 1989 ; 62 : 140-147 (II-c) 14
- 14) Anselmi E, D'Ocon P, Villar A : A comparison of uterine contraction induced by PGE₁ and oxytocin in Ca-free solution. *Prostaglandins* 1987 ; 34 : 351-358 (動物実験) 15
- 15) Villar A, D'Ocon M P, Anselmi E : Calcium requirement of uterine contraction induced by PGE₁ : Importance of intracellular calcium stores. *Prostaglandins* 1985 ; 30 : 491-496 (動物実験) 16
- 16) 塩野谷恵彦, 稲田 潔, 神谷喜作, 他 : 四肢慢性動脈閉塞症に対する PGE₁ 点滴静注療法. *外科治療* 1982 ; 47 : 259-264 (II-c) 17
- 17) 阿岸祐幸, 奥 哲夫, 岩川幸昌, 他 : 二重盲検法によるプロスタグランドインの振動障害治療効果の検討. *現代医療* 1981 ; 13 : 839-853 (I) 18
- 18) 田辺達三, 本間浩樹, 三島好雄, 他 : 末梢血管血行再建術における Prostaglandin E₁ 点滴静注の効果. *外科* 1980 ; 42 : 152-157 (II-c) 19
- 19) Mangiafico RA, Messina R, Attinà T, et al : Impact of a 4-week treatment with prostaglandin E₁ on health-related quality of life of patients with intermittent claudication. *Angiology* 2000 ; 51 : 441-449 (I) 20
- 20) 神山洋一郎, 白石正治, 長谷浩吉 : 帯状疱疹後神経痛に対する PGE₁ の治療効果. *炎症* 1991 ; 11 : 369-372 (II-c) 21
- 21) 荒井賢一 : 肺高血圧症患者におけるプロスタグランジン E₁ の肺内代謝. *麻酔* 1995 ; 44 : 536-541 22
- 22) Cawello W, Schweer H, Müller R, et al : Metabolism and pharmacokinetics of prostaglandin E₁ administered by intravenous infusion in human subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1994 ; 46 : 275-277 (II-c) 23
- 23) 金井昭文, 小磯進太郎, 大澤 了, 他 : 慢性疼痛に対するプロスタグランジン E₁ の投与速度の検討. *ペインクリニック* 2004 ; 25 : 1201-1205 (II-c) 24
- 24) 高橋宏行, 佐藤東玄, 崎尾秀彰 : HELLP 症候群の麻酔経験. *麻酔* 1996 ; 45 : 1380-1383 (症例報告) 25
- 25) 日野博文, 青木 正, 高橋敬蔵, 他 : HELLP 症候群を合併した緊急帝王切開術にプロスタグランジン E₁ を使用した1症例. *麻酔* 1995 ; 44 : 124-129 (症例報告) 26
- 26) 中島秀晶, 田部井徹, 市川 尚 : プロスタグランドイン 500 を用いて, 帝王切開術中, 及び術後の血圧コントロールを行った一症例. *日産婦科玉会誌* 1990 ; 20 : 180-183 (症例報告) 27
- 27) Ohashi Y, Sumikura H, Tateda T : Inhibitory effect of alprostadil against sevoflurane-induced myometrial relaxation in rats. *J Anesth* 2007 ; 21 : 361-366 (動物実験) 28
- 28) 大島 清, 松本公一郎, 穂本 晃, 他 : 妊孕現象をめぐる Prostaglandins の薬理作用. *日産婦科玉会誌* 1987 ; 39 : 2036-2042 (動物実験) 29

イソプレナリン塩酸塩 isoprenaline hydrochloride

(別名: イソプロテレノール塩酸塩 isoproterenol hydrochloride, 塩酸イソプレナリン)

●XII その他 の「イソプレナリン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

イソプレナリンは、強力な非選択的 β 受容体アゴニストで α 受容体への結合は弱い、そのためすべての β 受容体作用が強く、 α 受容体への作用はほとんど示さない。

(1) 作用機序

①循環系への作用◆イソプレナリンは α 作用がほとんどなく、強い β 作用を持っている。 β_1 作用により心機能は著明に亢進し、心拍数、心拍出量が増大し、収縮期血圧は上昇する。一方、 β_2 作用により骨格筋や内臓血管が拡張し、拡張期血圧は低下する結果、平均血圧は低下する。イソプレナリンを大量または頻回に投与すると、心臓への β_1 作用により心室性不整脈を起こすことがある。

②平滑筋作用◆ β_2 受容体を介して、骨格筋、腹部内臓、肺、腎および冠血管、気管支の平滑筋は弛緩する。イソプレナリンは強い気管支拡張作用を持ち、特に気管支喘息のように気管支筋が収縮しているときに拡張作用が著明に認められ、生理的拮抗薬として治療効果がある。

③代謝作用

a) 血糖上昇◆ β_1 受容体が刺激されると、グリコーゲンの分解が促進し、血中の糖および乳酸が増加する。

b) 脂肪酸放出◆脂肪細胞の β_1 受容体に作用すると、トリグリセリドリパーゼを活性化し、脂肪分解が亢進し、血中遊離脂肪酸が上昇する。血清コレステロール、リン脂質、リポ蛋白も増加する。

c) 酸素消費増大◆代謝は亢進し、熱産生が増大する。この作用は酸素消費量の増大として認められる。

d) 血清カリウム値の低下◆ β_2 受容体刺激により、血清カリウム値が低下する¹⁾。ナトリウムカリウム ATPase の活性化により、カリウムが細胞内に取り込まれるなどが機序として考えられている。

(2) 薬効

①心収縮力増強作用 (positive inotropic)◆イソプレナリンは、交感神経の β 受容体に作用し、心収縮力を増強して、心拍数を増加させる。これに伴って、左心室駆出速度の増大および左心室拡張末期圧の低下をもたらす、静脈還流を改善し、心拍出量をさらに増加させるが、この場合の心筋酸素消費量の増加は比較的軽度である²⁾。

②心拍数増加作用 (positive chronotropic)◆イソプレナリンは、心臓の刺激伝導系に作用して心拍数を増加させる。その作用部位は、上位中枢にあり、洞機能を亢進し、房室伝導を促進する作用が強いので、心ブロック時に作用して洞調律に回復させる作用がある²⁾。

③気管支拡張作用◆イソプレナリンは、気管支平滑筋に作用し、気管内腔を拡張する作用がある。

(3) 薬物動態◆静注または吸入投与により、速やかに吸収される。作用発現は投与直後であり、消失半減期は2.5~5分である。代謝はおもに消化管、肝臓、肺臓で急速に抱合され、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) によって代謝され不活性化される。イソプレナリンはモノアミンオキシダーゼ (MAO) による置換は少なく、交感神経ニューロンでの取り込みがアドレナリンやノルアドレナリンに比べて少ない。したがって、イソプレナリンの効果時間はアドレナリンよりも長い³⁾。

2) 適応

(1) アダムス・ストーク症候群(徐脈)の発作時、あるいは発作反復時

(2) 急性心不全、手術後の低心拍出量症候群

①小児患者では心拍出量の増加が1回拍出量よりも心拍数に依存している。

②心臓移植後に対する陽変時作用薬⁴⁾◆心臓が摘出されるときに交感神経線維が切断されるので、このような患者では刺激に対する内分泌性の交感神経反応が生じない。

③肺高血圧を伴う右心不全

④房室ブロック◆ペーシングを開始するまで、心拍数を高める。

(3) 気管支喘息の重症発作時^{5,6)}

3) 使用法

(1) 点滴静注

①イソプレナリン塩酸塩として0.2~1.0mgを等張溶液200~500mLに希釈し、心拍数および心電図をモニターしながら注入する。通常注入ポンプにて輸液速度を調整し、成人で2~20 μ g/min、小児で0.05~2.0 μ g/kg/minに調節する⁷⁾。

②徐脈型アダムス・ストーク症候群においては、心拍数を原則として50~60bpmに保つ。

③ショックないしは低心拍出量症候群においては、心拍数を原則として110bpm前後に保つようにする。心電図、心拍数、呼吸数、動

脈血液ガス、動脈圧をモニタリングしながら使用する。

- (2) 持続吸入療法◆小児の気管支喘息重責発作において大発作の治療として使用されている。世界的なエビデンスには乏しいが、日本小児アレルギー学会の小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005 では、イソプレナリン塩酸塩 2~5mg を生理食塩水 500mL に希釈し、持続吸入する⁶⁾。

4) 注意点

- (1) 基本的注意点◆気管支拡張の目的でイソプレナリンの持続静注を行っている場合、中止するときには徐々にテーパリングして 24~48 時間で減量中止する。脱水や低容量患者に使用すると低血圧を起こしやすい。

(2) 禁忌

- ①肥大型心筋症(流出路狭窄を伴うもの)では心収縮力が増加し、左室の流出路狭窄が増強し、症状が悪化する。肥大心筋の酸素消費量を増大させる。
- ②ジギタリス中毒の患者では重篤な不整脈を引き起こす可能性がある。
- ③不整脈(特に心室性不整脈、頻脈)のある患者では心室性頻拍、さらに致死的不整脈を引き起こす可能性がある。

(3) 重要な基本的な注意

- ①虚血性心疾患、鬱血性心不全、低心機能の症例では、心筋虚血や不整脈の悪化をもたらすことがある。
- ②高用量では心筋酸素消費量の増加や梗塞領域の拡大、致死的心室性不整脈を発生させる可能性がある。
- ③ショック患者では、必ず循環血液量の補正を行った後に投与する。
- ④急性心筋梗塞による心原性ショックには推奨されない。
- ⑤低酸素血症、高二酸化炭素血症、アシドーシス、低カリウム血症、高カリウム血症では効果が不確定なことがあり、副作用の頻度が増加する可能性があるため、補正した後に投与する。
- ⑥甲状腺機能亢進症の患者では症状悪化の可能性がある。
- ⑦糖尿病の患者では、 β_2 作用により血糖値を上昇させる可能性がある。

(4) 副作用

- ①心筋虚血◆本薬の投与中および投与後に心電図で ST 上昇または低下を伴う心筋虚血(異型狭心症、非 Q 波梗塞等)があらわれることがあるので、心電図および血圧測定を行うこと。胸痛があらわれた場合には、直ちにニトログリセリンを投与するなど適切な処置を行うこと。
 - ②重篤な低カリウム血症◆ β 刺激薬により重篤な低カリウム血症が報告されている。また、 β 刺激薬による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤、および利尿薬の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。したがって、血清カリウム値を頻回にモニターすることが望ましい¹⁾。
- (5) 高齢者◆高齢者では本薬に対する反応性(最大変時作用、血管拡張作用)が低下している⁸⁾。この反応性の低下は、受容体の減少よりも受容体の質的变化によると考えられている。したがって、理論的には同程度の効果を得るためには若年者よりも投与量を増量する必要があると考えられる。しかし、高齢者では臓器機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいなどを考慮すれば、循環動態を監視しながら少量より投与するのが安全である。
- (6) 妊婦、産婦、授乳婦◆妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(7) 小児

- ①小児における使用の安全性や効果は完全には確立されていない。
- ②喘息や徐脈を伴う心拍出量低下に対して、成人と同様に静注で用いられている。体重あたりの投与量も成人と同様と考えてよい。むしろ、小児では成人よりも本薬による頻脈に対して許容性が高い⁹⁾。投与量は 0.05~0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で開始し、最大用量は 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ である⁷⁾。

5) 参考文献

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

- 1) Haalboom JRE, Deenstra M, Struyvenberg A : Hypokalemia induced by inhalation of fenoterol. Lancet 1985 ; 1 : 1125-1127 (II-a)
- 2) Nathanson MH, Miller H : The action of norepinephrine, epinephrine and isopropyl epinephrine on the rhythmic function of the heart. Circulation 1982 ; 6 : 238-244 (II-a)
- 3) Westfall TC, Westfall DP : Adrenergic 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, 2005, pp 250 (III)
- 4) Cannom DS, Rider AK, Stinson EB, et al : Electrophysiologic studies in the denervated transplanted human heart. II. Response to norepinephrine, isoproterenol and propranolol. Am J Cardiol 1975 ; 36 859-866 (II-c)

-
- 5) Herman JJ, Noah ZL, Moody RR : Use of intravenous isoproterenol for status asthmatics in children. *Crit Care Med.* 1983 ; 11 : 716-720 (II-b) 1
- 6) 小田嶋 博 : 小児気管支喘息の薬物療法における適正使用ガイドライン(2006). *診断と治療* 2008 ; 96 : 1789-1798 (III) 2
- 7) Shukla AC, Steven JM, McGowan FX : *Cardiac Physiology and Pharmacology.* In Cote CJ, Lerman J, Todres ID, eds ; *A Practice of anesthesia for infants and children, 4th ed.* Philadelphia, Saunders Elsevier, 2009, pp 374 (III) 3
- 8) Pan HY-M, Hoffman BB, Pershe RA, et al : Decline in beta adrenergic receptor-mediated vascular relaxation with aging in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1986 ; 239 : 802-807 (II-b) 4
- 9) Crone RK : Acute circulatory failure in children. *Pediatr Clin North Am* 1980 ; 278 : 525-538 (III) 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

エスモロール塩酸塩 esmolol hydrochloride (別名: 塩酸エスモロール)

1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆エスモロールはおもに心臓に存在する β_1 受容体に作用して、競合的に阻害する。抗不整脈作用は洞結節と房室接合部の伝導路に作用し、洞調律の回復時間を延長することによって発現し、アドレナリンおよびノルアドレナリンによる心拍数増加あるいは不整脈に拮抗することにより抗不整脈作用を発揮する。

(2) 薬効

① β 受容体遮断作用¹⁾ ◆ β 受容体の選択性(β_1/β_2 比)は44.7で、プロプラノロール塩酸塩(0.29)より β_1 受容体選択性が高い。常用量での気管支筋収縮作用、末梢動脈に対する作用は弱い。

②抗不整脈作用 ◆ハロタン麻酔下でのアドレナリン誘発性不整脈を有意に抑制する²⁾。

③内因性交感神経刺激作用¹⁾ ◆モルモットの摘出右心房の拍動数を増加させることから、弱い内因性交感神経刺激作用(intrinsic sympathomimetic activity; ISA)を有する。

④膜安定化作用¹⁾ ◆モルモットの角膜反射による研究で、反射を抑制することから、弱い膜安定化作用(membrane stabilizing activity; MSA)を有する。

⑤血行動態に対する作用 ◆有意な血圧低下、心拍数減少、心拍出量減少が認められる。

⑥代謝に対する作用 ◆糖・脂質代謝への影響は少ない³⁾。

(3) 薬物動態⁴⁾ ◆通常の使用法である健康成人に1mg/kgを30秒間で単回投与した場合の半減期は3.6分で、高齢者(70~76歳)では10.8分に延長する。健康成人に1mg/kgを30秒間での単回投与を5分間隔で反復投与した場合、ピークの血中濃度は上昇せず、反復投与しても蓄積作用はない。

エスモロールは赤血球中エステラーゼで加水分解される。エスモロール代謝物の β 受容体遮断作用はエスモロールの1/1500程度である。代謝物は80%が尿中に排泄される。この代謝は肝障害患者では影響はなく、腎障害患者では代謝物の排泄が遅延する。なお、代謝物には弱い β 受容体遮断作用があるが臨床的に用量を減じる必要はない。

2) 適応

以下の(2)~(6)は、保険適応外である。

(1) 手術時の上室性頻脈性不整脈の緊急処置 ◆洞性頻脈、発作性上室性頻脈、房室接合部頻脈に対して用いられる。

(2) 周術期の高血圧 ◆周術期に発生した高血圧で頻脈を伴う場合はよい適応となる。特に虚血性心疾患患者では優先的に使用する。

(3) 心房細動 ◆管理中に新たに発生した心房細胞の洞調律への回復が得られる⁵⁾。

(4) 心室性不整脈⁶⁾

(5) 左室流出路狭窄を有する症例における心機能亢進⁷⁾ ◆左室流出路狭窄を有する患者が過度の心収縮力増強、頻脈をきたした場合は左室流出路圧較差が上昇して体血圧が低下する。 β 遮断薬により心収縮力を抑制すると圧較差が低下する。

(6) ファロー四徴症の無酸素発作の治療⁸⁾ ◆右室流出路の攣縮等で発生する無酸素発作の治療に有効であることが報告されている。

3) 使用法

エスモロール塩酸塩として1mg/kgを30秒間で心電図の連続監視下に静注する。年齢、症状により適宜減量する。期待した効果が得られない場合は5分間の間隔をおいて再投与する。また、効果が認められたものの、症状が再発する場合も、再投与には5分間の間隔をおく。

引き続き持続投与する場合はエスモロール塩酸塩として150 μ g/kg/minの投与速度で持続静注を開始し、適宜投与速度を調節して目標とする心拍数を維持する。単回投与せずに持続投与のみを行う場合は目標濃度に達するまでに30分程度を要する⁹⁾。

手術中の頻脈に対してエスモロールを使用する際は、手術侵襲の強度と持続時間および麻酔深度を考慮しながら、慎重に投与する。低用量から開始し、投与量を調節する方が安全である。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①緊急処置としての使用 ◆本薬の効能・効果は手術時の上室性頻脈性不整脈の緊急処置とされており、原則として危機管理薬として使用し、目標とする効果が得られた場合は投与を停止する。

②臓器灌流圧、酸素供給量の減少による臓器の虚血・低酸素症の発生 ◆虚血性心疾患患者で頻脈・高血圧を生じたときにエスモロールを投与すると心筋虚血が改善する反面、過度の低血圧が生じると冠灌流圧が低下し、逆に心筋虚血が増悪する。また、心収縮力低下および徐脈の結果、心拍出量が減少すると酸素供給量が減少し、低酸素症が発生する。

③心不全 ◆過量投与あるいは心機能低下症例では心不全に移行する可能性があるため、患者の十分な観察を行い、心不全の徴

候が認められたときは直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。

④持続投与を行う場合、単回投与に比べて低血圧および徐脈の発現頻度が高くなるので注意する。特に国内臨床試験では、150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を超える投与速度での有効性は証明されておらず、300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を超える投与速度での臨床経験はないので、高用量を投与する場合は慎重に観察する。

⑤気管挿管時の頻脈に対して本薬を使用する場合、低血圧をきたしやすいので注意する。

(2) 禁忌

- ①本薬および他の β 遮断薬に対して過敏症の既往がある患者への投与
- ②アシドーシス(糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシス)のある患者
- ③洞性徐脈、房室ブロック(Ⅱ度、Ⅲ度)、洞房ブロック、洞不全症候群の患者
- ④心原性ショック患者
- ⑤肺高血圧による右心不全のある患者
- ⑥鬱血性心不全のある患者
- ⑦未治療の褐色細胞腫患者

(3) 重大な副作用

- ①低血圧(23%)
- ②心不全、末梢性虚血、房室ブロック(1%未満)
- ③気管支痙攣、呼吸困難、喘鳴(1%未満)
- ④痙攣発作、血栓性静脈炎、肺水腫(1%未満)

(4) 高齢者◆高齢者は生理機能が低下していることが多いので、本薬の作用が強く発現するとともに作用の持続が延長する可能性がある。また、過度の低血圧、徐脈により脳梗塞を発症する危険性がある。

(5) 妊産婦、授乳婦◆妊産婦では胎児および母体への影響を考慮し、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみに使用する。授乳婦への投与は避けることが望ましい。

(6) 小児◆新生児、乳幼児、小児への使用は経験数が少なく、安全性が検証されていないが、小児における薬力学的な特性は成人と同様であるとの報告があるので¹⁰⁾、今後広く使用される可能性がある。

(7) その他◆近年、心筋梗塞¹¹⁾をはじめとして、 β_1 受容体遮断薬の積極的な使用が推奨されている。 β_1 受容体遮断薬が長期に使用されると β_1 受容体活性が減弱し、相対的に β_2 受容体活性が亢進することが報告されている¹²⁾。今後 β_1 受容体遮断薬が術前に投与されている手術患者が増加する可能性があるが、このような患者に β_1 受容体選択性の高いエスモロールを使用すると効果が減弱する可能性がある。

5) 参考文献

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

- 1) 西川 淳, 高田文行, 吉村昌和, 他: Esmolol hydrochloride の薬理学的特性. 薬理と治療 2003 ; 31 : 21-30 (動物実験)
- 2) Dimich I, Lingham R, Narang J, et al : Esmolol prevents and suppresses arrhythmias during halothane anaesthesia in dogs. Can J Anaesth 1992 ; 39 : 83-86 (動物実験)
- 3) 西川 淳, 高田文行, 田村泰久, 他: Esmolol hydrochloride の糖・脂質代謝およびレニン活性に対する作用. 薬理と治療 2003 ; 31 : 63-74 (動物実験)
- 4) 立野政雄, 中村 幹, 田頭 勲, 他: 超短時間作用型 β_1 遮断剤; 塩酸エスモロール注 (MR5H3) の薬物動態—非高齢者及び高齢者における検討—. 麻酔と蘇生 2002 ; 38 : 79-86 (II-b)
- 5) Hassan S, Ahmed S, Kamalakannan D, et al : Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm during treatment with intravenous esmolol or diltiazem : a prospective, randomized comparison. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2007 ; 12 : 227-231 (II-a)
- 6) Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al : ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death : a report of the American college of cardiology / American heart association task force and the European society of cardiology committee for practice guidelines. Circulation 2006 ; 114 : e385-484 (III)
- 7) Al-Nasser F, Duncan A, Sharma R, et al : Beta-blocker therapy for dynamic left-ventricular outflow tract obstruction. Int J Cardiol 2002 ; 86 : 199-205 (II-c)
- 8) Nussbaum J, Edward A, Zane A, et al : Esmolol for the treatment of hypercyanotic spells in infants with tetralogy of Fallot. J Cardiothorac Anesth 1989 ; 3 : 200-202 (III)
- 9) Sum CY, Yacobi A, Kartzinel R, et al : Kinetics of esmolol, an ultrashort-acting beta-blocker, and of its major metabolite. Clin Pharmacol Ther 1983 ; 34 : 427-434 (II-c)
- 10) Adamson PC, Rhodes LA, Saul JP, et al : The pharmacokinetics of esmolol in pediatric subjects with supraventricular arrhythmias. Pediatr Cardiol 2006 ; 27 : 20-27 (II-a)
- 11) Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al : 2007 Focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2008 ; 51 : 210-247 (III)
- 12) Hall JA, Kaufmann AJ, Brown MJ : Selective β_1 -adrenoceptor blockade enhances positive inotropic responses to endogenous catecholamines mediated through β_2 -adrenoceptors in human atrial myocardium. Circ Res 1990 ; 66 : 1610-1623 (II-c)

エチレフリン塩酸塩 etilefrine hydrochloride (別名: 塩酸エチレフリン)

1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆ α_1 および β アドレナリン受容体に作用して交感神経を直接刺激する。 β_2 よりも β_1 アドレナリン受容体に対して、より高い親和性を示す^{1,2)}。
- (2) 薬効 ◆ 心筋の収縮力を増強し、容量血管の収縮により静脈還流量が増加し心拍出量が増加する。抵抗血管は拡張し、循環を改善させ、心拍数は通常(低用量)増加する²⁾。陽性変力作用は正常および軽度心機能障害患者に認められる³⁾。
- (3) 薬物動態 ◆ 作用発現は静注で1~3分、筋注および皮下注で15分である。肝で代謝を受け、おもな代謝産物はエチレフリンのグルクロン酸および硫酸抱合体である⁴⁾。代謝産物の生物学的活性については不明である。消失半減期は約2時間で、尿中への排泄が主で、静注後24時間で75~80%が尿中に排泄され⁴⁾、残りは便中に排泄される。

2) 適応

- (1) 全身麻酔、硬膜外麻酔、脊髄くも膜下麻酔に伴う低血圧
- (2) 各種疾患あるいは病態に伴う急性低血圧またはショック時の補助療法
- (3) 起立性低血圧

3) 用法

皮下注、筋注、静注が可能である。通常、手術・麻酔中は1~2mg ずつ(成人)、経過観察しながら静注する。年齢、症状により適宜増減する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ① ショックの緊急治療の原則は換気の確保、輸液および心拍出量の増加と昇圧である。ショック時の循環動態はショックを起こした原因および病期により異なるので、昇圧薬の選択および使用時期については十分注意する。本薬は血圧下降等の応急処置薬として用いるべきものであり、輸液または輸血に代わるものではない。
- ② エチレフリンは、特に投与量が少ない場合、投与後まず β 作用が発現して血圧が低下し、その後、血圧が上昇するを経験する。
- ③ 本薬使用前に、低血圧の原因が心臓弁や大血管の狭窄でないことを除外する³⁾。
- ④ 頻脈、不整脈、重度の心血管障害がある場合には注意する。
- ⑤ 過度の昇圧反応を起こすことがあり、急性肺水腫、不整脈、心停止等が起こることがあるので、過量投与に注意する。過度の血圧上昇を生じた場合には、降圧薬を使用する。

(2) 禁忌

- ① 原則禁忌 ◆ 次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること。
 - a) 本薬の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 - b) 心室性頻拍のある患者 ◆ 刺激伝導系の促進により、症状が増強されることがある。
- ② 慎重投与
 - a) 高血圧患者 ◆ 血圧を過度に上昇させることがある。
 - b) 重篤な動脈硬化症の患者 ◆ 冠動脈硬化をきたしている可能性が高く、心筋酸素消費量の増大は冠不全症状を増悪させることがある。
 - c) 甲状腺機能亢進症の患者 ◆ 心悸亢進、頻脈等の交感神経興奮様症状を増強させることがある。
 - d) 高齢者 ◆ 高齢者の項参照
 - e) 心疾患、特に冠動脈疾患のある患者 ◆ 心筋酸素消費量の増大が症状を増悪させることがある。
 - f) 徐脈のある患者 ◆ 過度の血圧上昇時では圧受容体を介した反射性の心拍数の増加を抑制することがある。

③ 併用注意

以下の相互作用を示すので、併用に注意する。

- a) ハロタン等のハロゲン化吸入麻酔薬は本薬に対する心筋感受性を高めるため不整脈(期外収縮、徐脈等)が起こることがある。
- b) 子宮収縮薬(オキシトシン、エルゴタミン等)の末梢血管収縮作用のため、本薬との併用で血圧が異常に上昇することがある。

- (3) 副作用 ◆ 循環器系(心悸亢進、胸内苦悶、徐脈、血圧異常上昇、呼吸困難)、神経系(頭痛、不眠、振戦)、過敏症(発疹)などである。症状に応じて適切な処置を行う。徐脈はアトロピンで容易に回復する⁵⁾。

- (4) 高齢者 ◆ 高齢者では脳、心臓に動脈硬化が進展しており、循環調節機能が低下しているため過度の血圧上昇をきたしやすい。また腎機能も低下しており副作用が発生しやすい。減量するなどして過度の血圧上昇をきたさないよう注意する。

(5) 妊婦 ◆産科麻酔の項参照

(6) 小児^{6,7)} ◆小児では、年齢、体重により用量に注意する。小児、乳児では過量投与により、呼吸抑制や昏睡を引き起こす可能性がある³⁾。

5) 参考文献

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

- 1) Offermeier J, Dreyer AC : A comparison of the effects of noradrenaline, adrenaline and some phenylephrine derivatives on alpha-,beta₁-and beta₂-adrenergic receptors. S Afr Med J 1971 ; 45 : 265-267 (動物実験)
- 2) Coleman AJ, Leary WP, Asmal AC : The cardiovascular effects of etilefrine. Eur J Clin Pharmacol 1975 ; 8 : 41-45 (II-c)
- 3) Effortil summary of product characteristics : Date of revision 11th June 2008 : Repubblica Italiana (III)
- 4) Hengstmann JH, Weyand U, Dengler HJ : The physiological disposition of etilefrine in man. Eur J Clin Pharmacol 1975 ; 9 : 179-187 (II-c)
- 5) 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社：医薬品インタビューフォーム エホチール注射液，2007 (III)
- 6) 浅井利夫：小児の薬 昇圧薬 Etilefrine hydrochloride. 小児科診療, 1998 ; 61 : 229 (III)
- 7) 天野 暁 監修：小児用医薬品集 -Pediatric Medicine-. 薬事日報社，2001, pp748 (III)

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

●IX 産科麻酔薬の「エフェドリン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

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

(2) 薬効

- ①心血管系に対する作用 ◆心血管系に対する作用は、心拍数と心拍出量の増加である。血管収縮作用は α_1 作用と β_2 作用のバランスにて生じ、受容体の分布状態など血管の特性に依存して、通常その変化は一定ではない。血圧は通常上昇して、特に収縮期血圧の上昇が著明である。心筋の刺激性が亢進して不整脈を誘発する可能性がある。
- ②交感神経系の賦活によって、体動に伴う嘔気を軽減するという報告がある³⁾。
- ③フェンタニルで誘発される咳嗽を抑制するという報告がある⁴⁾。
- ④その他 ◆気管支拡張作用、尿道括約筋収縮作用、中枢神経刺激作用を有する。

(3) 薬物動態

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

2) 適応

注射剤では次の(1)、(3)、(4)が保険適応となる。

- (1) 麻酔時の血圧降下 ◆脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔および全身麻酔中の血圧低下あるいは周術期の低血圧時に静注する。血圧を上昇させる目的に使用する場合、その欠点は頻脈、不整脈、効果発現までにやや時間が必要、効果が持続することで、虚血性心疾患のリスク患者などへの投与は注意が必要である。
- (2) 周術期の血管迷走神経反射 ◆高度の徐脈、低血圧をきたすため、エフェドリンの投与が推奨される⁸⁾。しかし一方で、迷走神経反射が亢進している状態でエフェドリンを投与することで冠攣縮が起こりやすくなる可能性も指摘されており、注意が必要である⁹⁾。
- (3) 次の疾患に伴う咳嗽 ◆気管支喘息、喘息性(様)気管支炎、感冒、急性気管支炎、慢性気管支炎、肺結核、上気道炎(咽喉頭炎、鼻カタル)
- (4) 鼻粘膜の充血、腫脹

3) 用法

- (1) 注射剤 ◆低血圧の治療には、非経口的に投与し、反応をみながら調節する。
 - ①静注では1回に4~8mgを緩徐に投与する(適宜増減)。1アンプル(40mg/1mL)を生食7~9mLにて希釈して、4~5mg/1mLの溶液として適宜1~2mL静注する。静注する場合には、血圧の異常上昇をきたさないよう慎重に投与すること。
 - ②筋注、皮下注では1回に20~40mgを使用する(適宜増減)。
- (2) 経口剤 ◆経口剤には、錠剤、散剤があり、1回12.5~25mg、1日1~3回投与する(適宜増減)。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①用法・用量どおりに使用しても効果が認められない場合には、本薬が適当でないと考えられるので中止する。血圧を上昇させる目的で使用する場合、三環系抗鬱薬服用など節後神経終末に存在するノルアドレナリンが枯渇している状態では効果が減弱する可能性がある。
- ②麻酔時の血圧降下に対する治療において、麻酔以外の原因が関与していることが考えられる場合には、その原因に対する治療を優先する。
- ③麻酔時の血圧降下に対する予防を目的とした本薬の投与は薦められない。

- ④麻酔時の血圧降下に使用する場合は、心拍数、心電図の連続監視下で、頻回に血圧を測定しながら投与する。 1
- ⑤過度に使用を続けた場合、不整脈、場合によっては心停止を起こすことがあり、特に注射ではその傾向が強いので使用が過度にならないように注意する。 2
- ⑥併用注意◆相互作用として次の点に注意する。 4
- a) キサンチン誘導体(テオフィリンなど)、ステロイド薬、利尿薬の併用で血清カリウム低下作用が増強される。 5
- b) オキシトシンとの併用で血圧上昇作用が増強される。 6
- c) ジギタリス製剤と併用で不整脈が誘発されることがある。 7

(2) 慎重投与

- ①カテコラミン(アドレナリン、イソプレナリン、ドパミンなど)を投与中の患者◆交感神経刺激作用が増強され不整脈、心停止を起こすことがある^{10,11)}。 9
- ②心室細動、心室頻拍、冠攣縮またはその既往のある患者◆症状が悪化または再発することがある¹²⁾。 11
- ③甲状腺機能亢進症の患者◆甲状腺機能亢進症の悪化することがある。 12
- ④高血圧症の患者◆血圧上昇作用がある。 13
- ⑤心疾患のある患者◆心刺激作用がある。 14
- ⑥糖尿病の患者◆血糖が上昇することがある。 15
- ⑦緑内障の患者◆眼圧が上昇することがある。 16
- ⑧前立腺肥大症の患者◆排尿障害が悪化することがある。 17

(3) 副作用

- ①精神神経系◆長期連用により不安、幻覚、妄想を伴う精神症状が出現した場合には中止する。その他、頭痛、振戦、不眠、眩暈、発汗、神経過敏、脱力感が出現することがある。 19
- ②消化器系◆嘔気、嘔吐、食欲不振が生じることがある。 21
- ③過敏症◆発疹が出現した場合には中止する。 22

- (4) 高齢者◆昇圧薬として使用する際には、エフェドリンは血管収縮作用が弱く、強心作用が強く出現するので、頻脈、不整脈、冠攣縮が出現することがあり、適応には十分注意する。また、生理機能が低下しているため、減量を考慮する。 23

- (5) 小児◆小児に投与する場合には、経過の観察を十分に行う。 25

5) 参考文献

- (本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している:I:ランダム化比較試験, II-a:非ランダム化比較試験, II-b:コホート研究または症例対照研究, II-c:時系列研究または非対照実験研究, III:権威者の意見, 記述疫学)
- 1) Kobayashi S, Endou M, Sakuraya F, et al : The sympathomimetic actions of l-ephedrine and d-pseudoephedrine : Direct receptor activation or norepinephrine release? *Anesth Analg* 2003 ; 97 : 1239-1245 (動物実験) 29
- 2) Liles JT, Dabisch PA, Hude KE, et al : Pressor responses to ephedrine are mediated by a direct mechanism in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2006 ; 316 : 95-105 (動物実験) 31
- 3) Rothenberg DM, Parnass SM, Litwack K, et al : Efficacy of ephedrine in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1991 ; 72 : 58-61 (I) 33
- 4) Lin C-S, Sun W-Z, Chan W-H, et al : Intravenous lidocaine and ephedrine, but not propofol, suppress fentanyl-induced cough. *Can J Anesth* 2004 ; 51 : 654-659 (I) 34
- 5) Rådstörm M, Bengtsson J, Ederberg S, et al : Effects of ephedrine on oxygen consumption and cardiac output. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995 ; 39 : 1084-1087 (I) 35
- 6) Robert K. Stoelthing : *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*, 3rd ed., Lippincott-Raven, Philadelphia, 1999, pp259-277 (III) 37
- 7) Wilkinson GR, Beckett AH : Absorption metabolism and excretion of the ephedrine in man. I. The influence of urinary pH and urine volume output. *J Pharmacol Exp Ther* 1968 ; 162 : 139-147 (II-b) 39
- 8) Kinsella SM, Tuckey JP : Perioperative bradycardia and asystole : relationship to vasovagal syncope and the Bezold-Jarisch reflex. *Br J Anaesth* 2001 ; 86 : 859-868 (III) 40
- 9) Wahl A, Eberli FR, Thomson DA, et al : Coronary artery spasm and non-Q-wave myocardial infarction following intravenous ephedrine in two healthy women under spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 2002, 89 : 519-523 (症例報告) 42
- 10) 田代尊久, 田代智子, 安達晋至, 他 : 術中心停止を契機に判明した特発性心室頻拍の1症例. *臨床麻酔* 1997 ; 21 : 1397-1400 (II-b) 43
- 11) 和田弘樹, 足立裕史, 尾阪将人, 他 : TUR 症候群に冠血管攣縮を併発した1症例. *臨床麻酔* 2000 ; 24 : 103-104 (II-b) 44
- 12) Hirabayashi Y, Saitoh K, Fukuda H, et al : Coronary artery spasm after ephedrine in a patient with high spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1995 ; 84 : 221-224 (症例報告) 45

オルプリノン塩酸塩水和物 olprinone hydrochloride hydrate

(別名：塩酸オルプリノン)

1) 薬理作用

(1) 作用機序◆細胞内で cAMP を分解する酵素であるホスホジエステラーゼⅢ (PDE Ⅲ) を選択的に阻害することにより、 β 受容体を介さずに細胞内 cAMP を増加させる。その結果、心臓では最終的に細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させて心収縮力増強を示し、一方、血管では細胞内 Ca^{2+} 濃度を低下させることにより血管拡張を示す。

(2) 薬効

- ①心収縮力増強作用◆モルモットおよびイヌ摘出心筋の収縮力を濃度依存的に増強する。麻酔イヌを用いた研究では強心作用はより高濃度から明らかになり、用量反応曲線の勾配が急峻であると報告されている¹⁾。臨床研究でもその強心作用(心係数の増加)は用量依存的であり、高用量(0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)でより顕著になることが示されている²⁾。
- ②血管拡張作用◆麻酔イヌを用いた研究では低濃度から用量依存的に血管拡張作用が増強する¹⁾。人工心肺離脱時の研究では、同じ PDE Ⅲ阻害薬のミルリノンと比べてオルプリノンが血管拡張作用が強いとされている³⁾。
- ③腹腔内臓器の血流増加作用◆開心術後の患者を対象にした研究で、心係数増加率を上回る腹腔内臓器血流増加作用を示すことが報告されている⁴⁾。
- ④抗炎症作用◆動物を用いた敗血症モデルや、心臓手術周術期における研究で抗炎症作用が認められたとの報告^{5,6)}がある。
- ⑤気管支拡張作用◆動物を用いた研究における気管支拡張作用の報告や、喘息患者を対象とした研究で、むしろアミノフィリンよりも強い気管支拡張作用を有するとの報告⁷⁾などがある。

(3) 薬物動態

- ①健康成人で、静注後の血漿中からの未変化体の消失は 2 相性を示し、 α 相 7.0 分、 β 相 57 分である。急性心不全患者では消失半減期は約 1.5 時間に延長するため、急性心不全患者などでは投与量に注意する必要がある。なお、消失半減期の延長は血中クレアチニン値と正の相関が認められる。
- ②排泄部位はおもに尿中で、投与後 48 時間までに投与量の 70~80% が未変化体として尿中に排泄され、代謝物のグルクロン酸抱合体は約 5% である。最低有効血中濃度は 20 ng/mL で、蛋白結合率は 81% である。
- ③蛋白結合率は 81% であり、急性心不全患者を対象とした研究で肺動脈楔入圧減少率(20%を有効基準)を指標として算出された最低有効血中濃度は 20 ng/mL とされている。

2) 適応

オルプリノンなどの PDE Ⅲ阻害薬が最もよい適応となる病態は、その薬効から考えると左室収縮能低下がある心不全で、血管内容量負荷所見があり、血圧がある程度保たれている場合である。以下のような病態が適応と考えられている。

- (1) 急性心不全◆2005 年のヨーロッパ心臓学会(ESC)ガイドライン⁸⁾では、急性心不全に対する第 1 選択薬とはされずに、利尿薬および血管拡張薬による治療に抵抗性の末梢低灌流状態がある場合に適応ありとされた(クラスⅡb)。また、 β 遮断薬治療中あるいはドブタミン投与で効果が不十分な場合も適応とされている(クラスⅡa)。
- (2) 急性心原性肺水腫または慢性心不全急性増悪症例◆本邦の急性心不全治療ガイドライン(JCS 2006 年改訂版)⁹⁾では、肺鬱血のみならず心拍出量低下を伴うが低血圧がない場合とされている(クラスⅡa)。
- (3) β 遮断薬服用中の慢性心不全増悪症例◆JCS 2006 年改訂版では、 β 遮断薬服用中の左室収縮能低下患者が非代償性心不全に陥った場合、ドブタミンよりも PDE Ⅲ阻害薬を推奨している(クラスⅡa)。
- (4) 心原性ショックに対してカテコラミンと併用する場合◆JCS 2006 年改訂版では、ドパミン、ドブタミン投与でもショックから離脱できない場合、カテコラミンと PDE Ⅲ阻害薬との併用が推奨されている(クラスⅠ)。
- (5) 開心術における人工心肺離脱時の循環補助¹⁰⁾

3) 用法

一般的な用法は、成人に対して本薬をそのまま、または生理食塩液、ブドウ糖液などで希釈し、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 5 分かけて緩徐に静注し、必要に応じて引き続き 0.1~0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で持続静注する。なお、持続投与量は病態に応じて適宜増減し、必要がある場合は 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ まで増量できる。最近の報告では、初期ローディングによる血圧低下を避けるために、最初から維持量で投与する方法や、初期ローディング量を減量して投与することも推奨されている。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①重篤な頻脈性不整脈のある患者、あるいは冠動脈疾患のある患者では、症状を増悪させることがあるので慎重に投与する。

- ②腎排泄が主体なので、腎機能が低下している患者では、消失半減期が延長して効果が増強、遷延する可能性がある。低用量投与 (0.1 µg/kg/min) から開始する。 1
2
- ③脱水などで血管内容量(循環血液量)が欠乏している状態では、前負荷が減少して過度の低血圧を生じやすい。循環血液量が十分に保たれた状態で投与するのが望ましい。 3
4
- ④心不全患者の不整脈発生を助長する可能性がある。 5
- ⑤高度の大動脈弁狭窄、僧帽弁狭窄がある患者では改善がみられない可能性がある。過度の血圧低下を招くことがあり、弁狭窄症例では慎重に投与する。 6
7
- ⑥投与中は、血圧、心拍数、心電図、尿量、体液および電解質、また可能な限り肺動脈楔入圧、心拍出量および血液ガス等、患者の状態を観察しながら行う。 8
9
- ⑦半減期が長いので、中止後も数時間にわたり効果が持続する可能性がある(副作用が出現した場合に遷延する傾向がある)。 10
- ⑧投与開始後、120分間で臨床症状の改善がみられない場合は、他の療法に切り替えることが望ましい(通常、初期ローディングを行った場合には10~30分以内に、初期ローディングをしなかった場合でも30~60分以内に効果が認められる)。 11
12
- ⑨必要な期間だけ投与して、臨床症状が改善して、患者の状態が安定したら早期に離脱する。なお、1日の総投与量は0.6 mg/kg (0.4 µg/kg/min で24時間投与した場合に相当)を超えないようにする。 13
14
- ⑩希釈して用いる場合には通常、生理食塩液、ブドウ糖液等を用いる。 15
- ⑪次の注射剤と配合変化を起こすことが確認されているので混合しない◆カンレノ酸カリウム注射剤、ウロキナーゼ注射剤、フロモキセフナトリウム注射剤。 16
17
- (2) 禁忌 18
- ①肥大型心筋症の患者(左室流出路狭窄を増悪させることがある) 19
- ②妊婦または妊娠している可能性のある婦人 20
- (3) 副作用 21
- ①血圧低下(0.1~5%未満)◆オルプリノンはミルリノンに比べて血圧低下作用が強い。 22
- ②心室細動、心室頻拍(torsades de pointesを含む)(0.1~5%未満) 23
- ③腎機能障害(0.1~5%未満) 24
- ④頻脈、上室性または心室性期外収縮等の不整脈(0.1~5%未満) 25
- ⑤血小板減少(0.1~5%未満)◆オルプリノンはミルリノンに比べて血小板減少作用は弱い。 26
- ⑥白血球増多、白血球減少、貧血(0.1~5%未満) 27
- ⑦嘔吐(0.1~5%未満) 28
- ⑧低酸素血(0.1%未満)◆血管拡張作用により肺内シャントが増加し、PaO₂の低下をきたすことがある。 29
30
- (4) 高齢者 30
- ①肝、腎機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいと考えられるので、血圧をはじめとした一般的な血行動態関連指標のみでなく、可能な限り肺動脈楔入圧、心拍出量および血液ガス等をモニターし、患者の状態を十分に観察しながら、持続静注は0.1 µg/kg/minの少量投与から開始する。 31
32
33
- ②初期ローディングを行わないか、あるいはローディングを行う場合でも減量することが望ましい。 34
- (5) 妊婦 35
- ①妊婦または妊娠している可能性のある婦人では禁忌とされている。 36
- ②ラットで胎児体重の増加抑制、化骨遅延が報告されている。 37
- ③ラットで乳汁中への移行が認められているので本薬投与中は授乳を避ける。 38
- (6) 小児 39
- ①小児に対する安全性や効果は完全には確立されていない。 40
- ②しかし近年、小児循環器領域へのPDEⅢ阻害薬の応用が試みられるようになり、特に小児心臓手術の周術期管理において有用性が報告されている^{11,12)}。それらの報告によると、体重あたりの投与量や投与方法は成人の場合と同様に考えてよいと思われる。 41
42
43
- 5) 参考文献 44
- (本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：I：ランダム化比較試験、II-a：非ランダム化比較試験、II-b：コホート研究または症例対照研究、II-c：時系列研究または非対照実験研究、III：権威者の意見、記述疫学) 45
- 1) 藤島和幸, 山本彰彦, 蜂須 貢, 他：麻酔犬腎血流量および心機能に対するアムリノン、ミルリノンおよびオルプリノンの作用比較。日薬理誌 1998 ; 112 : 371-380 (動物実験) 46
47
- 2) 木全心一, 笠貫 宏, 広沢弘七郎, 他：急性心不全に対するE-1020(塩酸ロプリノン)注射剤の臨床評価(2) 一点滴静注時の至適投与量の検討。臨床と研究 1992 ; 69 : 3984-3996 (I) 48
49
- 3) 謝 慶一, 下川 充, 石丸佳奈, 他：弁疾患開心術人工心肺離脱時のアムリノン、ミルリノン、オルプリノン投与の相違。麻酔 2000 ; 49 : 981-986 (I) 50
51

- 4) Iribe G, Yamada H, Matsunaga A, et al : Effects of phosphodiesterase III inhibitors olprinone, milrinone, and amrinone on he-
patosplanchnic oxygen metabolism. Crit Care Med 2000 ; 28 : 743-748 (I) 1
- 5) 奥田健太郎, 工藤治彦, 大石一成, 他 : 心臓手術患者における塩酸オルプリノン投与時の IL-6, IL-10 の経時的変化について. 麻酔
1997 ; 46 : 1580-1584 (I) 2
- 6) Yamaura K, Akiyoshi K, Irita K, et al : Effects of olprinone, a new phosphodiesterase inhibitor, on gastric intramucosal acidosis
and systemic inflammatory responses following hypothermic cardiopulmonary bypass. Acta Anaesthesiol Scand 2001 ; 45 :
427-434 (I) 3
- 7) Myou S, Fujimura M, Kamio Y, et al : Bronchodilator effects of intravenous olprinone, a phosphodiesterase 3 inhibitor, with and
without aminophylline in asthmatic patients. Br Clin Pharmacol 2003 ; 55 : 341-346 (I) 4
- 8) Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, et al : Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart
failure : the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005 ; 26 : 384-416 (III) 5
- 9) 丸山幸夫, 他 : 急性心不全治療ガイドライン (2006 年改訂版). (http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2006_maruyama_h.pdf)
(III) 6
- 10) 新井丈郎, 奥田泰久 : 開心術周術期管理におけるオルプリノンの役割. 臨床麻酔 2008 ; 32 : 855-864 (III) 7
- 11) Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, et al : Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in in-
fants and children after corrective surgery for congenital heart disease. Circulation 2003 ; 107 : 996-1002 (I) 8
- 12) 岡本浩嗣 : 小児循環器領域への PDE III 阻害薬・オルプリノンの応用. 臨床麻酔 2006 ; 30 : 1125-1130 (III) 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

コルホルシンドロパート塩酸塩 colforsin daropate hydrochloride

(別名：塩酸コルホルシンドロパート)

1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆ β 受容体を介さずに cAMP 合成酵素であるアデニル酸シクラーゼを活性化し、心筋収縮力増強作用と気管および血管平滑筋弛緩作用を示す。
- (2) 薬効 ◆ 陽性変力作用および血管拡張作用
- ① 心機能改善効果は心収縮性および左室弛緩性の改善ならびに前負荷および後負荷軽減作用が関与する¹⁾。
 - ② モルモットおよびイヌの摘出心筋において、濃度依存的な陽性変力作用を示した²⁾。 β 受容体脱感作ラット心臓標本において陽性変力作用は減弱しなかった³⁾。
 - ③ イヌの摘出血管標本において、濃度依存的な弛緩作用を示した。また、ウサギ摘出血管標本において、大腿動脈および静脈で同程度の収縮抑制作用を示した⁴⁾。
 - ④ 麻酔イヌにおいて、用量依存的に心収縮力、心拍出量、心拍数、冠血流量及び大腿動脈血流量を増加させ、血圧、肺動脈圧及び全末梢血管抵抗を低下させた。
- (3) 薬物動態
- ① 主要代謝部位は肝臓で、本薬の *N*-脱メチル化および水酸化反応に関与する代謝酵素は CYP3A である。

2) 適応

急性心不全や心臓手術の人工心肺離脱時等の心機能が抑制された状態で他の薬物を投与しても効果が不十分な場合

- (1) 急性心不全 ◆ 心拍出量増加、前負荷および後負荷軽減作用により心機能を改善する⁵⁾。
- (2) 慢性心不全の急性増悪時 ◆ 慢性心不全は β 受容体脱感作状態であり、その急性増悪時の心機能改善に効果的である^{3,6)}。
- (3) 心臓手術
 - ① 人工心肺離脱時 ◆ 開心術での人工心肺離脱時は心筋収縮力が抑制された状態であり薬物補助が必要となる場合が多く、通常のカテコラミンを投与しさらに薬物補助が必要な場合に有効である⁷⁾。
 - ② Off pump CABG の冠動脈吻合時 ◆ Off pump CABG の冠動脈吻合時、阻血および脱転などの非生理的な位置での心臓の固定により心筋収縮力が抑制された状態であり薬物補助が必要となった場合に有効である⁸⁾。

3) 用法

本剤を生理食塩液等で溶解し、コルホルシンドロパート塩酸塩として 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で単回投与をすることなく、持続静注する。

- (1) 通常投与方法 ◆ 投与方法として 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で持続静注を開始し、心拍数の 10～20%の増加を指標とした場合、投与量を 1/10 に減量し 0.05～0.125 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ まで減量を繰り返すことにより、心拍数の増加を抑制することができ、効果が期待できるとされている⁹⁾。
- (2) 低用量投与方法 ◆ 血圧低下や心拍数増加が危惧される場合、0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で持続静注を開始し、効果があらわれない場合、倍量ずつ増加させていく方法も有効である^{8,10)}。

4) 注意点

- (1) 基本的注意点
- ① 本薬は他の薬物を投与しても効果が不十分な場合に適応する。
 - ② アデニル酸シクラーゼを活性化に伴う各種ホルモン作用の発現に注意する。
 - ③ 投与前に体液減少および電解質是正、呼吸管理等の必要な処置を行うこと。
 - ④ 投与中は血圧、心拍数、心電図、尿量、体液および電解質、また可能な限り肺動脈楔入圧、心拍出量および血液ガス等患者の状態を十分観察すること。
 - ⑤ 投与中に過度の心拍数増加、血圧低下があらわれた場合、過量投与の可能性があるので、減量または中止などの適切な処置を行うこと。
 - ⑥ 投与によっても期待される改善が認められない場合は投与を中止し、他の薬物への変更など適切な処置を行うこと。
 - ⑦ 投与前より心房細動等不整脈のある患者では動悸、頻脈、不整脈の発現が強まる可能性があるので注意すること。
 - ⑧ 慎重投与を要する患者
 - a) 重篤な頻脈性不整脈、重篤な冠動脈疾患 ◆ 増悪の可能性があるので。
 - b) 大動脈弁狭窄、僧帽弁狭窄、腎機能障害 ◆ 副作用の発現率が高くなる可能性がある。
 - c) 重篤な肝機能障害 ◆ 血中濃度上昇の可能性があるので。

- d) 著しく血圧の低い患者◆さらに低下の可能性があるため。 1
- e) 高齢者 2
- f) 妊婦 3
- ⑨ 相互作用◆カテコラミン系の強心薬(ドパミン塩酸塩, ドブタミン塩酸塩等), PDE 阻害薬(ミルリノン, オルプリノン), cAMP 製剤および利尿薬との併用は心室性期外収縮等の不整脈を助長させることがある。 4
- (2) 禁忌 6
- ① 肥大型閉塞性心筋症患者◆流出路狭窄が悪化の可能性がある。 7
- ② 高度の大動脈弁狭窄および僧帽弁狭窄症患者◆血圧低下, 肺動脈圧, 肺動脈楔入圧上昇による状態悪化の可能性がある。 8
- (3) 副作用◆本薬の再審査申請時の副作用および臨床検査値異常の発現率は 21.4%で, おもなものは心室性頻拍 4.9%, LDH 上昇 3.54%, AST 上昇 2.7%, 心房細動 2.0%等であった。 9
- (4) 高齢者◆一般的に高齢者では肝・腎機能が低下している場合が多く, 動悸・頻脈, 不整脈等の副作用が発現しやすいため, 十分に観察して慎重に投与する。 11
- (5) 妊産婦◆妊婦または妊娠の可能性のある患者には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ投与する。投与中は授乳は避ける。 13
- (6) 小児◆使用経験が少ないため小児に対する安全性は確立していない。 15
- 5) 参考文献 17
- (本ガイドラインにおいて, 文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している: I: ランダム化比較試験, II-a: 非ランダム化比較試験, II-b: コホート研究または症例対照研究, II-c: 時系列研究または非対照実験研究, III: 権威者の意見, 記述疫学) 18
- 1) 森 益規, 竹内素志, 高岡秀幸, 他: NKH477 の左室収縮不全患者に対する心収縮性, 心室動脈整合および機械的エネルギーに及ぼす影響. 臨床と研究 1995; 72: 1004-1010 (II-b) 19
 - 2) 細野 誠, 神戸悦子, 野口満枝, 他: 新しいフォルスコリン誘導体 NHK477 の摘出心筋に対する作用. 薬理と臨床 1996; 6: 1061-1072 (動物実験) 21
 - 3) 石塚 修, 藤田 晃, 神戸悦子, 他: β 受容体脱感作ラット心臓標本における新規フォルスコリン誘導体 NKH477 の有効性. 日薬理誌 1996; 108: 23-30 (動物実験) 22
 - 4) 姫田美穂子, 坂下裕佳, 藤田 晃, 他: 新規フォルスコリン誘導体 NHK477 の摘出ラット大動脈, イヌ各種動脈およびウサギ大腿動静脈における血管拡張作用の特徴. 薬理と治療 1998; 5: 775-785 (動物実験) 24
 - 5) 川名正敏, 細田瑛一, 高野照夫, 他: NKH477 の急性心不全に対する臨床的有用性の検討—長時間静脈内持続投与による多施設オープン試験—. 臨床と研究 1995; 72: 185-205 (II-b) 26
 - 6) 細野 誠: 新しい急性心不全治療薬コルホルシンダロパートの心血管作用. 日薬理誌 1999; 114: 83-88 (III) 27
 - 7) 謝 慶一, 諸岡 威, 下田孝司, 他: 開心術患者の人工心肺離脱時の塩酸コルホルシンダロパート(アデール注)の有用性—ミルリノンとの比較—. 麻酔 2001; 50: 7-11 (II-a) 28
 - 8) 謝 慶一, 沖田寿一, 藤原亜紀, 他: off pump CABG に対する低用量塩酸コルホルシンダロパート(アデール注)の有用性. 麻酔 2004; 53: 1386-1390 (II-a) 30
 - 9) 今野 述, 並木淳郎, 宮田 彰, 他: 急性心不全に対する水溶性フォルスコリン誘導体 NKH477 の投与方法と有効性. 臨床と研究 1999; 6: 415-419 (II-b) 31
 - 10) 渡辺慎太郎, 竹谷善雄, 渡辺康志, 他: 塩酸コルホルシンダロパート(アデール注)少量併用投与により著明な改善を認めた難治性心不全の 2 例. 呼と循 1999; 47: 1173-1177 (症例報告) 33

ジゴキシン digoxin

1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆心筋細胞に対する直接作用と自律神経を介する間接作用とがある。心筋細胞に対する作用機序は酵素であるナトリウム・カリウム ATPase の抑制である。ナトリウム・カリウム ATPase の抑制により、細胞内ナトリウムの濃度が上昇し、引き続いてナトリウム・カルシウム交換機能が亢進する。その結果細胞内カルシウム濃度が上昇し、心筋の収縮力が高まる。自律神経を介する効果は、洞房および房室結節に対する迷走神経刺激様症状と圧受容器への刺激とがある。圧受容体の刺激により抑制性求心性線維およびレニン・アンギオテンシン系の活動を抑制する。

(2) 薬効 ◆次の薬効がある。

①心筋収縮力の増強

②交感神経およびレニン・アンギオテンシン系の抑制

③心拍数を減少させ、房室結節での刺激伝導速度の低下

心不全に対する効果は、陽性変力作用と神経内分泌不活性化作用による。上室性不整脈に対する効果は、迷走神経刺激様症状による。血中濃度の上昇に伴い、中枢神経系からの交感神経刺激が増加し、ジギタリス中毒の重要な因子となる¹⁾。

(3) 薬物動態 ◆経口投与後の消化管からの吸収は製剤により 40～90%と大きな変動がある。経口投与後の血中濃度は 2～3 時間に最高となり、最大効果は 4～6 時間後に発現する。静注では 15～30 分で作用発現し、最大効果は 1～2 時間後である。血中では約 25%が蛋白と結合している。平衡時点では心筋内濃度は血中濃度の 15～30 倍に達している。おもに腎臓から排泄される。糸球体での濾過と尿細管での分泌との両方である。消失相半減期は平均 1.6 日で腎機能に強く依存している。クレアチニンクリアランスの低下と、維持量を投与して得られている本薬の血中濃度との間には高い相関がある。

2) 適応

(1) 次の疾患に基づく鬱血性心不全(肺水腫、心臓喘息等を含む) ◆先天性心疾患、弁膜疾患、高血圧症、虚血性心疾患(心筋梗塞、狭心症等)、肺性心(肺血栓・塞栓症、肺気腫、肺線維症等によるもの)、その他の心疾患(心膜炎・心筋疾患等)、腎疾患、甲状腺機能亢進・低下症

(2) 心房細動・粗動による頻脈 ◆しかし、最近の知見では、心拍数制御は安静時にのみ有効との報告がある。

(3) 発作性上室性頻拍

(4) 手術、急性熱性疾患、出産、ショック、急性中毒における心不全および各種頻脈の予防と治療²⁻⁵⁾

3) 使用法

(1) 成人 ◆内服と静注とがある。

①内服の場合

a) 維持療法 ◆緊急性がなければ、最初から維持量として 1 日 1 回 0.125～0.25 mg を連日投与する。約 1 週間で血中濃度は平衡状態に達する。

b) 急速飽和療法 ◆緊急の場合、まず 0.5～1.0 mg を服用し、以後 6～8 時間ごとに 0.5 mg ずつ、十分効果があらわれるまで服用する。

②静注の場合

a) 維持療法 ◆緊急性がなければ、1 日 0.2～0.3 mg を連日投与する。

b) 急速飽和療法 ◆緊急の場合は、初回 0.4～0.6 mg、以後 0.2～0.4 mg を 2～4 時間ごとに十分効果があらわれるまで静注する。

c) 比較的急速飽和法 ◆1 日 0.4～0.6 mg を静注し、十分効果があらわれるまで 2～4 日間続ける方法もある⁶⁾。

(2) 小児

①急速飽和法 ◆新生児、未熟児へは 1 日 0.03～0.05 mg/kg を 3～4 回に分けて静注する。2 歳以下では 1 日 0.04～0.06 mg/kg を 3～4 回に分けて静注する。2 歳以上の場合には 1 日 0.02～0.04 mg/kg を 3～4 回に分けて静注する。通常は、2 日で飽和し、以後維持量とする。

②維持療法 ◆飽和量の 1/4 量を静注する⁶⁾。

4) 注意点

(1) 基本的注意点 ◆急速ないし比較的急速飽和療法は過量になりやすいので、緊急性がない患者には治療開始初期から維持療法による投与を考慮する。投与時には観察を十分に行い、過去 2～3 週間以内にジギタリス製剤またはその他の強心配糖体が投与されているか否かを確認し、慎重に投与量を決定する。頻脈性不整脈に使用する場合には、不整脈の原因がジギタリス中毒による可能性があるので、ジギタリス製剤の内服の有無、前医での投与の有無の確認は重要である。

至適投与量は個人差があるので、少量から投与を開始し、投与量を調節する⁷⁾。半減期が長いジゴキシンは中毒症状発現時の対応が難しいので、最近では血中濃度が迅速に測定できるジゴキシンを腎機能低下例にも使用する傾向にある。心不全の基礎疾患が肥大型心筋症（特に閉塞性）、WPW 症候群など副伝導路のあるものでは原則禁忌である。ジギタリス中毒の早期発見には血中濃度の測定が有用である。本薬の治療域血中濃度は 1.0~2.0 ng/mL とされているが、最近では予後改善の観点から心不全の治療域として 0.8~1.2 ng/mL の低濃度が勧められている。

(2) 禁忌

- ①禁忌となる疾患◆房室・洞房ブロック、ジギタリス中毒、閉塞性心筋疾患
- ②慎重投与となる疾患◆急性心筋梗塞、心室性期外収縮、心膜炎、肺性心、WPW 症候群、甲状腺機能亢進・低下症
- ③電解質異常（低カリウム血症、低マグネシウム血症および高カルシウム血症）は本薬の効果を増強するので注意する。
- ④併用注意◆ベラパミル、ジルチアゼム、キニジンなどは本薬の血中濃度を上昇させるので注意する。
- ⑤血液透析患者には慎重投与が望まれる。

(3) 副作用

- ①過量投与による中毒の初期症状として消化器、眼、精神神経系症状があらわれる。
- ②次のような中毒症状があらわれたら減量または休薬し、少量より再投与することが望ましい◆消化器症状（食欲不振、嘔気・嘔吐、下痢等）、眼症状（光がないのにちらちら見える、黄視、緑視、複視等）、精神神経症状（眩暈、頭痛、失見当識、錯乱等）、過敏症（発疹、蕁麻疹、紫斑、浮腫等）、その他の初期症状として女性化乳房、筋力低下
- ③臨床的に重大な副作用は不整脈で、高度の徐脈、二段脈、多源性心室性期外収縮、発作性心房性頻拍等がある。重篤になれば房室ブロック、心室性頻拍症あるいは心室細動など致命的な不整脈に移行することもまれでない。
- ④重篤な副作用をきたした場合の処置には次のことがある。
 - a)薬物排泄を促進する（ただし内服の場合）◆胃内の吸収を防止するために活性炭が有効とされている。
 - b)心電図による監視◆心電図を監視し、不整脈の発現に注意する。
 - c)重篤な不整脈を治療する◆徐脈性不整脈およびブロックにはアトロピン等が用いられる。徐脈性不整脈に通常用いられる交感神経刺激薬はジギタリス中毒には用いない。重篤な頻脈性不整脈が頻発するときは塩化カリウム、リドカイン、プロプラノロール等を用いる。
 - d)血清電解質を是正する◆低カリウム血症に注意し、異常があれば補正する。
 - e)腎機能に注意する◆腎排泄性であるので腎機能を正常に保つ、血液透析は無効である⁷⁾。
- (4) 高齢者◆高齢者に投与する場合にはジギタリス中毒があらわれやすいので、少量から投与を開始し、血中濃度等を監視するなど、観察を十分に行い、慎重に投与すること。
- (5) 妊婦、産婦、授乳婦◆妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- (6) 小児◆小児に投与する場合にはジギタリス中毒があらわれやすいので、少量から投与を開始し、血中濃度や心電図等を監視するなど、観察を十分に行い、慎重に投与すること。

5) 参考文献

- （本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している；I：ランダム化比較試験、II-a：非ランダム化比較試験、II-b：コホート研究または症例対照研究、II-c：時系列研究または非対照実験研究、III：権威者の意見、記述疫学）
- 1) Ooi H, Colucci W : Pharmacological treatment of heart failure. In human JG, Limberd LB (eds) ; Goodman and Gilman's The pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed, New York, McGraw-Hill, 2001, p901 (III)
 - 2) Kulick DL, Rahimtoola SH : Current role of digitalis therapy in patients with congestive heart failure. J Am Med Assoc 1991 ; 265 : 2995-2997 (III)
 - 3) Reiffel JA : Drug choices in the treatment of atrial fibrillation. Am J Cardiol 2000 ; 85 : 12D-19D (III)
 - 4) Tintinalli JE, Krone RL, Ruitz E : Emergency Medicine 3rd ed, New York, McGraw-Hill, 1992, pp121-122 (III)
 - 5) Elizabeth AM, Andrew EE, Eric BB : Pharmacologic control of ventricular rate : American College of Chest Physicians Guidelines for the Prevention and Management of Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. Chest 2005 ; 128 : 56-60(III)
 - 6) 日本医薬品集フォーラム 監修：日本医薬品集 医療薬 2009, (株)じほう, 東京, 2008, pp1059-1062 (III)
 - 7) Tintinalli JE, Krone RL, Ruitz E : Emergency Medicine 3rd ed, New York, McGraw-Hill, 1992, pp617-619 (III)

ジソピラミド disopyramide

ジソピラミドリン酸塩 disopyramide phosphate

1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆ Vaughan-Williams の抗不整脈薬分類でクラス 1a に分類される。強いナトリウムチャネルの遮断作用があり、ナトリウムチャネルが開いた状態で結合する活性化チャネル遮断薬である。ナトリウムチャネルの抑制により、心房筋、心室筋、プルキンエ線維に対して活動電位第 0 相の最大脱分極速度の抑制によって伝導速度を低下させる。活動電位持続時間は延長する¹⁾。ナトリウムチャネルに対する結合・解離の速度は遅い。心筋抑制作用が強い。中等度のカルウムチャネル遮断作用があり、QT 延長作用がある。ムスカリン受容体 (M2) 遮断作用があり、抗コリン作用が発現する。α、β 受容体に対する作用はない²⁾。

(2) 薬効

- ① 抗不整脈作用
- ② 洞調律の維持

(3) 薬物動態

- ① 徐放錠 150mg の単回経口投与では、血中濃度は最大 1.64±0.5 μg/mL (5.04±0.96 時間後) となり、血漿半減期は 7.77±1.9 時間である。
- ② カプセル 100mg の単回経口投与では、血中濃度は最大 1.48±0.39 μg/mL (3.25±1.06 時間後) となり、血漿半減期は 6.05±1.63 時間である。
- ③ 50mg 単回静注時の拡散半減期は 3.78±2.31 分、消失半減期は 4.35±1.15 時間である。有効治療濃度は 1~3 μg/mL である。
- ④ 肝マイクロソーム CYP3A4 により脱イソプロピル化され、主代謝物モノイソプロピルジソピラミド (MIP) を生じる。
- ⑤ おもな排泄経路は腎で、遊離型および MIP として 60~70% が尿中に排泄される。
- ⑥ 蛋白結合率が変動する (10~60%) ので、血液透析による除去率が変動する¹⁾。

2) 適応

上室性・心室性の不整脈の双方に効果が期待できるが、おもに上室性不整脈に使用されている¹⁾。

- (1) 頻脈性不整脈 (徐放錠)
- (2) 期外収縮 (上室性・心室性) (注射)
- (3) 発作性上室性頻拍 (カプセル, 注射)
- (4) 発作性心室性頻拍 (注射)
- (5) 心房細動 (カプセル), 発作性心房細動・粗動 (注射) ◆ 電気的除細動後の洞調律の維持に本薬の有効性が報告されているが^{3,4)}、有害事象や死亡率が増加するとの報告もある⁴⁾。

なお、海外では血管迷走神経性の失神の予防で、基礎心疾患や QT 延長症候群がない若年の活動性失神患者での本薬の有効性が報告されているが⁵⁻⁷⁾、否定的な報告もある⁸⁾。

近年、日本循環器学会、日本心臓病学会、日本心電学会、日本心臓ペースング・電気生理学学会、日本小児循環器学会による不整脈治療によるガイドラインで、Sicilian Gambit が提唱する薬物分類に基づき、以下の①~④の過程で行う不整脈薬物治療が推奨されている²⁾。

- ① 不整脈の機序を決定する。
- ② 受攻因子を同定する。
- ③ 標的としての細胞膜レベルのチャネルや受容体を決定する。
- ④ 標的に対する薬物を Sicilian Gambit の分類表より決定する。

3) 用法

(1) 内服

- ① 徐放錠の場合 ◆ 1 回 150mg を 1 日 2 回 (適宜増減)
- ② カプセルの場合 ◆ 1 回 100mg を 1 日 3 回 (適宜増減)

(2) 注射 ◆ 1 回 50~100mg (1~2mg/kg) を必要に応じてブドウ糖注射液などに溶解し、5 分以上かけて緩徐に静注 (適宜増減)

4) 注意点

(1) 禁忌 (徐放錠, カプセル, 注射)

- ① 高度の房室・洞房ブロック

- ②鬱血性心不全(注射は重篤な鬱血性心不全で禁忌) 1
- ③透析患者を含む重篤な腎機能障害(徐放錠) 2
- ④高度な肝機能障害(徐放錠) 3
- ⑤スパルフロキサシン, モキシフロキサシン, バルデナフィルを投与中◆QT延長作用が増強する。 4
- ⑥緑内障 5
- ⑦尿貯留傾向 6
- ⑧本薬の成分に対し過敏症の既往 7
- ⑨アミオダロン◆アミオダロンの併用により, QT延長作用が相加的に増強し, torsades de pointes を起こすことがある。 8
- (2) 慎重投与 9
 - ①基礎心疾患(心筋梗塞, 弁膜症, 心筋症) 10
 - ②刺激伝導障害(房室・洞房ブロック) 11
 - ③心房粗動 12
 - ④腎機能障害, 肝機能障害 13
 - ⑤治療中の糖尿病 14
 - ⑥重症筋無力症 15
 - ⑦血清カリウム低下 16
 - ⑧高齢者(徐放錠, カプセル, 注射) 17
 - ⑨鬱血性心不全(注射) 18
- (3) 重要な基本的注意 19
 - ①徐放錠, カプセルの投与では, 頻回に患者を観察し, 脈拍, 血圧, 心胸郭比, 心電図, 臨床検査値(肝機能, 腎機能, 電解質, 血液)を定期的に調べる。基礎心疾患(心筋梗塞, 弁膜症, 心筋症)がある患者は入院させて投与する。 20
 - ②注射剤の投与は, 心電図の連続監視ができる場合にのみ使用する。 21
- (4) 相互作用 23
 - ①本薬の作用増強◆エリスロマイシン, クラリスロマイシンは肝ミクロソーム CYP3A4 を阻害するため, 本薬の代謝が抑制される。 24
 - ②本薬の作用減弱◆フェニトイン, リファンピシン, セイヨウオトギリソウ含有食品により誘導された肝代謝酵素が本薬の代謝を促進する。 25
 - ③陰性変力作用と変伝導作用が相加的に増強◆β遮断薬(特にアテノロールとの併用では, ジソピラミドのクリアランスが減少する) 26
 - ④血糖低下◆糖尿病薬との併用(ジソピラミドがインスリン分泌を促進する) 27
- (5) 副作用 28
 - ①重大な副作用 29
 - a)徐放錠, カプセル◆心不全悪化 30
 - b)徐放錠, カプセル, 注射◆心停止, 心室細動, torsades de pointes, 心室粗動, 心房粗動, 房室ブロック, 洞停止, 失神, 低血糖 31
 - c)注 射◆呼吸停止, 心房停止, 心室性期外収縮, 血圧低下, ショック 32
 - ②その他の副作用 33
 - a)抗コリン作用◆口渇, 便秘, 緑内障, 高齢者で尿閉(前立腺肥大症) 34
- (6) 高齢者◆生理機能が低下しており, 副作用が出現しやすい。用量および投与間隔に留意し, 観察下に投与する。 35
- (7) 妊産婦, 授乳婦◆妊婦に対する安全性は確立されていない。投与しないことが望ましい。動物で乳汁への移行が報告されている。 36
- (8) 小 児◆小児に対し使用経験が少なく, 安全性は確立されていない。 37

5) 参考文献

- (本ガイドラインにおいて, 文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している; I: ランダム化比較試験, II-a: 非ランダム化比較試験, II-b: コホート研究または症例対照研究, II-c: 時系列研究または非対照実験研究, III: 権威者の意見, 記述疫学)
- 1) 上野和行: 虚血性心疾患/不整脈/心不全治療薬。薬局 2007; 58: 95-110 (III) 42
 - 2) 阿部純子, 宗像一雄: 不整脈治療に関するガイドライン。救急医学 2008; 32: 1306-1315 (III) 43
 - 3) McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB, et al: Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. Ann Intern Med 2003; 139: 1018-1033 (I) 44
 - 4) Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, et al: Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. A systematic review of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2006; 166: 719-728 (I) 45
 - 5) Benditt DG, Fahy GJ, Lurie KG, et al: Pharmacotherapy of neurally mediated syncope. Circulation 1999; 100: 1242-1248 (II-a) 46
 - 6) Milstein S, Buetikofer J, Dunnigan A, et al: Usefulness of disopyramide for prevention of upright tilt-induced hypotension-bradycardia. Am J Cardiol. 1990; 65: 1339-1344 (II-a) 48
 - 7) Sra JS, Jazayeri MR, Avitall B, et al: Comparison of cardiac pacing with drug therapy in the treatment of neurocardiogenic (vasovagal) syncope with bradycardia or asystole. N Eng J Med 1993; 328: 1085-1090 (II-a) 49
 - 8) Morillo C, Leitch JW, Yee R, et al: A placebo-controlled trial of intravenous and oral disopyramide for prevention of neurally mediated syncope induced by head-up tilt. J Am Coll Cardiol. 1993; 22: 1843-1848 (I) 50

シベンゾリンコハク酸塩 cibenzoline succinate (別名: コハク酸シベンゾリン)

1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆ Vaughan-Williams の抗不整脈分類の I 群薬に分類され、心筋細胞のナトリウムチャンネルを遮断する。活動電位持続時間を延長する作用を有し、Ia 群に分類される。同じ Ia 群にはプロカインアミドやジソピラミドなどがある。

(2) 薬効

①ウサギ、イス、モルモット、カエルの各種摘出心筋標本で、Vaughan-Williams 分類のクラス I 型の作用（心筋活動電位の最大脱分極速度の抑制）を示した¹⁻⁴⁾。なお、活動電位の持続時間の延長および高濃度において内向きカルシウム電流の抑制作用を示した³⁾。また、低酸素によって惹起される心房活動電位の持続時間の短縮を抑制した⁴⁾。

②日本循環器学会のガイドライン^{5,6)}によると、本薬は頻脈性不整脈の薬物治療の選択薬であり、特に心房細動の心拍数コントロールや予防薬としては第 1 選択となっており、心房粗動や発作性上室性頻拍では第 2 選択となっている。持続性の心室頻拍では、基礎心疾患がない右脚ブロック・左軸偏位型と左脚ブロック・右軸偏位型以外の心室頻拍の停止の第 1 選択薬となっている。

(3) 薬物動態

①不整脈患者にシベンゾリンコハク酸塩 1.4 mg/kg を静注すると、血漿中濃度は見かけ上 3 相性で消失し、最終相の消失半減期は 7.0 時間であった⁷⁾。高齢者では、若年者に比べてシベンゾリンの血漿中濃度の消失半減期は延長し、AUC は増大し、全身クリアランスは減少した⁸⁾。

②代謝および排泄 ◆健康成人に 1.4 mg/kg を静注した場合、尿中への未変化体の平均排泄率は 65.1%であった⁹⁾。健康成人に 153 mg を単回経口投与した場合、尿中への排泄率は最初の 24 時間で投与量の 75.4%、6 日間で 85.7%であった¹⁰⁾。

2) 適応

頻脈性不整脈 ◆上室性・心室性の発作性頻脈や期外収縮、発作性心房細動・粗動が適応となる。

3) 用法

(1) 経口投与 ◆ 300 mg/day を 1 日 3 回に分けて投与する。

(2) 静注

① 70 mg/アンプルを生食液で希釈し、1.4 mg/kg を 2~5 分かけて投与する。

②基礎心疾患を有する場合や、高齢者、腎機能障害を有する場合は、心停止に至ることがあるため、少量から開始するなど投与量に十分注意する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点 ◆基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症など）や刺激伝導系障害（房室ブロック、洞房ブロック、脚ブロックなど）を有する患者に対しては慎重に投与する。腎機能障害があると蓄積しやすいため投与量に注意する。特に透析患者では急激に血中濃度が上昇する危険性がある。上記の患者に対しては投与に際しては血圧と心電図のモニターを行い、慎重に観察しながら投与する。

(2) 禁忌

①高度の房室ブロック、高度の洞房ブロックのある患者 ◆心停止を起こすことがある。

②鬱血性心不全のある患者 ◆一般的に心機能抑制作用はそれほど強くないため、心機能軽度低下症例に対しても安全に使用することができるが、心不全患者においては心機能抑制作用と催不整脈作用により、心不全を悪化させることがある。

③透析中の患者 ◆急激な血中濃度上昇により意識障害を伴う低血糖などをきたしやすい。

④緑内障、尿貯留傾向のある患者 ◆抗コリン作用のため症状を悪化させることがある。

⑤バルデナフィルまたはモキシフロキサシンを投与中の患者 ◆QT 延長を起こすことがある。

(3) 副作用

①催不整脈作用 ◆QT 延長からの torsades de point の心室頻拍を起こすことがある。特に低カリウム血症の場合に催不整脈作用が誘発されやすいため心電図変化に注意し、必要であればカリウムの補充を行う。投与中は QRS 幅の延長に注意する。投与前値の 50%以上に延長した場合や実測値で 0.12 秒以上になった場合は減量や投与中止を考慮する。

②心不全 ◆心不全や心原性ショックをきたすことがある。

③肝障害 ◆心機能抑制作用や催不整脈作用に起因する循環不全により重篤な肝障害をきたすことがある。

④低血糖 ◆治療中の糖尿病患者では低血糖があらわれることがあるため、低血糖に注意する。

⑤その他 ◆腎機能障害、眼症状（霧視などの視調節障害）、消化器症状（口渇、嘔気、腹痛）、精神神経系障害（頭痛、眩暈、痺れ）など。

(4) 高齢者 ◆高齢者は肝機能、腎機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいため、血圧と心電図のモニター下に少量から投与することが望ましい。

(5) 妊婦 ◆妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、妊婦に対しては治療上の有益性が危険性を上回ると判断されるときにのみ投与する。

(6) 小児 ◆小児に対する安全性は確立していない。

5) 参考文献

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

- 1) Klevans L : The Pharmacology of Cibenzoline. Hoffmann-La Roche report (Ro 22-7796), 1980 (動物実験)
- 2) Millar JS, Williams EMV : Effects on rabbit nodal, atrial, ventricular and purkinje cell potentials of a new antiarrhythmic drug, cibenzoline, which protects against action potential shortening in hypoxia. Br J Pharmacol 1982 ; 75 ; 469-478 (動物実験)
- 3) Satoh H, Ishii M, Hashimoto K : Effect of cibenzoline, a class I antiarrhythmic drug, on action potential in canine ventricular muscle. Jpn J Pharmacol 1987 ; 44 : 113-119 (動物実験)
- 4) Holck M, Osterrieder W : Inhibition of the myocardial Ca²⁺ inward current by the class I antiarrhythmic agent, cibenzoline. Br J Pharmacol 1986 ; 87 : 705-711 (動物実験)
- 5) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2002-2003 年合同研究班報告) : 不整脈薬物治療に関するガイドライン. Cir J 2004 ; 68(suppl 4) : 981-1055 (ガイドライン)
- 6) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2006-2007 年合同研究班報告) : 心房細動治療(薬物)ガイドライン. Cir J 2008 ; 72(suppl 4) : 1581-1639 (ガイドライン)
- 7) 新 博次, 飯田恵子, 洪 基哲, 他 : 新しい抗不整脈薬 Cibenzoline の電気生理学的効果. 呼吸と循環 1988 ; 36 : 1119-1124 (Ⅱ-c)
- 8) 坂井 誠, 上田慶二 : 高齢者における新しい Class I 抗不整脈薬 Cibenzoline Succinate の体内動態および有用性について. 臨床薬理 1993 ; 24 : 397-406 (Ⅱ-c)
- 9) 中島光好, 金丸光隆, 寺川雅人, 他 ; Cibenzoline Succinate の第 1 相試験 (3) —単回静脈内投与試験—. 薬理と治療 1988 ; 16 : 3297-3309 (Ⅱ-c)
- 10) Massarella JW, Loh AC, Williams TH, et al : The disposition and metabolic fate of ¹⁴C-cibenzoline in man. Drug Metab Dispos 1986 ; 14 : 59-64 (Ⅱ-c)

硝酸イソソルビド isosorbide dinitrate

1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆硝酸イソソルビドは生体内で代謝されて一酸化窒素 (NO) を生成する。NO は平滑筋細胞内でグアニル酸シクラーゼを活性化して cGMP を産生し、血管平滑筋を弛緩させる¹⁾。
- (2) 薬効 ◆動脈と静脈の血管平滑筋に作用するが、静脈平滑筋により強く作用する。静脈の拡張により静脈還流が減少し、左室拡張終末期圧と肺毛細管楔入圧が低下する。また、小動脈平滑筋の弛緩により体血管抵抗、収縮期血圧、平均動脈圧が低下する。冠動脈も拡張する。前負荷、後負荷を軽減し、心筋の酸素消費量を減少させ、冠動脈の拡張により心筋への酸素供給を改善させる。
- (3) 薬物動態 ◆硝酸イソソルビドを持続静注した場合、血中濃度の上昇は緩やかで、投与開始から 1.5 時間でほぼ定常状態に達する。血中からの消失は 2 相性で、分布相の半減期は 3.9~6.3 分、排泄相の半減期は 78~109 分である。おもな代謝経路は肝臓である。

(注) 硝酸イソソルビドには、イソソルビドのヒドロキシ基の 1 つを硝酸エステル化した一硝酸イソソルビド (isosorbide mononitrate, ISMN) と、2 つとも硝酸エステル化した二硝酸イソソルビド (isosorbide dinitrate, ISDN) がある。本ガイドラインでは後者 (ISDN) に関して記述する。なお、本邦では前者 (ISMN) の注射薬は販売されておらず、経口薬のみが使用できる。

2) 適応

(1) 錠剤, 経皮的貼付剤

- ①狭心症
- ②心筋梗塞
- ③その他の虚血性心疾患

(2) スプレー剤, 口腔粘膜貼付剤

- ①狭心症

(3) 注射薬

- ①急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む)²⁾
- ②不安定狭心症
- ③冠動脈造影時の冠攣縮寛解

3) 用法

(1) 錠剤, 経皮的貼付剤

①錠剤 (5 mg/錠)

- a) 経口 ◆成人には、1 回 1~2 錠を 1 日 3~4 回で投与する。効果は 15~30 分で発現し、3~5 時間持続する。年齢、症状により適宜増減する。
- b) 舌下 ◆狭心症発作時には、成人には、1~2 錠を投与する。発作時以外は、1 回 1~2 錠を 1 日 3~4 回、投与し、年齢、症状により適宜増減する。効果は 2~4 分で発現し、90~120 分持続する。

- ②経皮的貼付剤 ◆1 回 1 枚 (40mg) を胸部、上腹部または背部のいずれかに貼付する。貼付後 24 時間または 48 時間ごとに貼りかえる。症状により適宜増減する。

(2) スプレー剤, 口腔粘膜貼付剤

- ①スプレー剤 (1.25 mg/1 噴霧) ◆舌下錠に類似するが、口腔粘膜が乾燥しやすい高齢者に有用である。本薬はエタノールを含有するので、アルコール過敏症への使用は避ける。1 噴霧/回とし、無効な場合には 1 噴霧を追加する。
- ②口腔粘膜貼付剤 ◆1 回 5 mg を 1 日 2 回、上顎部の唇と歯肉の間に挿入し、白色面を歯肉に貼付する。年齢、症状により適宜増減する。効果が不十分な場合は 1 回 10mg、1 日 2 回貼付に増量する。

(3) 注射薬 ◆速効性で調節が容易である。

- ①急性心不全 ◆注射液をそのまま、または生理食塩液、5%ブドウ糖液等で希釈して、1.5~8 mg/hr で点滴静注する。上限は 10 mg/hr である。小児心不全患者における投与量は 0.5~2.0 μg/kg/min である。
- ②不安定狭心症 ◆注射液をそのまま、または生理食塩液、5%ブドウ糖液等で希釈して、2~5 mg/hr で点滴静注する。
- ③冠動脈造影時の冠攣縮寛解 ◆冠動脈造影時に注射液をそのまま、硝酸イソソルビドとして 5 mg を、カテーテルを通し、バルサルバ洞内に 1 分以内に注入する。投与量の上限は 10 mg である。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①硝酸イソソルビドはポリ塩化ビニル製の輸液容器および輸液セットに吸着するので、硝酸イソソルビドが吸着しないガラス製、ポリエチレン製、ポリプロピレン製の器具を使用する。ポリ塩化ビニルへの吸着率は、輸液ライン（チューブ）が長いほど、チューブが太いほど、点滴速度が遅いほど、増加する。また、硝酸イソソルビドの吸着は投与初期に多く、48～72時間ではほぼ飽和状態になる。ポリ塩化ビニル管 100cm の場合、点滴速度 60 mL/hr（1 mL/min）以上であれば、投与開始から 1 時間以降では投与量の 80%以上が静脈内に注入される。やむを得ずポリ塩化ビニル製の輸液セットを使用する場合は、硝酸イソソルビドの希釈率を高くして、輸液速度を大きくする。
- ②投与中は血行動態を監視する。急性心不全の患者に投与する場合には肺動脈カテーテル等を使用し、肺動脈拡張期圧、肺動脈楔入圧等の血行動態を監視しながら投与し、循環機能検査、動脈血ガス分析、尿量の測定等を行うなど、全身状態を十分に評価しながら投与する。
- ③高頻度で硝酸薬耐性が出現するので、毎日 6～8 時間、投与を中止することが必要である¹⁾。

(2) 禁忌

- ①硝酸・亜硝酸エステル系薬剤および添加成分に対し過敏症のある患者
- ②シルденаフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィルなど、ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬物を服用中の患者◆本薬は cGMP の産生を促進し、一方、ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬物は cGMP の分解を抑制するので、両薬物の併用により重篤な血圧低下、ショックを生じる可能性がある。
- ③閉塞隅角緑内障◆脈絡膜の血管を拡張し、容積を増大させるので眼圧を上昇させる可能性がある。閉塞隅角緑内障は、緑内障でも重篤で失明の危険性が高い。しかし、本薬による報告はない。
- ④頭部外傷または脳出血（頭蓋内圧上昇）³⁾◆脳血流量を増加させるので、頭蓋内圧が上昇している患者では、さらに悪化させる可能性がある。
- ⑤重篤な低血圧または心原性ショック◆血管拡張作用により血圧を低下させ、さらに症状を悪化させる。
- ⑥ Eisenmenger 症候群または原発性肺高血圧症²⁾
- ⑦右室梗塞⁴⁾
- ⑧脱水症状²⁾
- ⑨神経循環無力症◆本薬の効果がなく、血圧低下等が起こることがある。

(3) 慎重投与

- ①左室充満圧の低い患者◆血圧低下および心拍出量低下が起こることがある。
- ②肝障害患者◆クリアランスの低下により、高い血中濃度が持続することがある。

(4) 相互作用

- ①アルコール、利尿薬、他の血管拡張薬との併用で血管拡張作用が増強されることがある。
- ②ヘパリンの作用が減弱することがある。
- ③類似薬のニトログリセリンにより、パンクロニウムの筋弛緩作用が増強した報告がある⁵⁾。

(5) 副作用

- ①ショック、血圧低下◆血圧低下が過度の場合には投与を中止し、輸液、昇圧薬などで速やかに対処する。
- ②心室細動、心室頻拍◆冠動脈造影時の冠攣縮の寛解後に、まれに再灌流障害による心室細動等の危険な不整脈が起こることがある。電氣的除細動等を行う。
- ③肝機能障害、黄疸◆AST、ALT、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が起こることがある。
- ④頭痛◆アスピリンやアセトアミノフェンが、本薬の抗狭心症効果を損なうことなく、本薬による頭痛を軽快させる。
- ⑤メトヘモグロビン血症◆代謝産物により無機亜硝酸塩が蓄積してメトヘモグロビンを生じる可能性がある。
- ⑥その他
 - a) 循環器◆眩暈、動悸、四肢浮腫、心拍出量低下、徐脈、期外収縮、心房細動
 - b) 精神神経◆頭痛、全身倦怠感、興奮、陽気
 - c) 消化器◆嘔気、嘔吐、食欲低下
 - d) 動脈血酸素分圧低下
 - e) 過敏症◆発疹

(6) 高齢者◆一般に、肝機能が低下していることが多く、高い血中濃度が維持される可能性があるため注意する。

(7) 妊産婦

- ①妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する（妊娠中の投与に関する安全性は確立していない）。
- ②授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせる（動物実験で乳汁中へ移行する

ことが報告されている).

(8) 小児◆小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない).

5) 参考文献

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

- 1) Elkayam U: Nitrates in heart failure. *Cardiol Clin* 1994; 12: 73-85 (III)
- 2) 広沢弘七郎, 河合忠一, 木全心一, 他: Isosorbide dinitrate 注射薬の心不全例への血管拡張効果—多施設による検討—. *呼吸と循環* 1985; 33: 903-912 (II-b)
- 3) 開 信郎, 謝 慶一, 梁 宗哲, 他: 硝酸イソソルバイドの脳血流量に及ぼす影響. *ICUとCCU* 1988; 12: 601-606 (II-b)
- 4) 広沢弘七郎, 河合忠一, 木全心一, 他: 硝酸イソソルビド注射剤の血管拡張効果の二重盲検試験による検討. —急性期ポンプ失調の薬効判定基準の検討—. *医学のあゆみ* 1985; 134: 310-320 (II-b)
- 5) Glisson SN, Sanchez MM, El-Etr AA, et al: Nitroglycerin and the neuromuscular blockade produced by gallamine, succinylcholine, d-tubocurarine, and pancuronium. *Anesth Analg* 1980; 59: 117-122 (動物実験)

ジルチアゼム塩酸塩 diltiazem hydrochloride (別名: 塩酸ジルチアゼム)

1) 薬理作用

(1) 作用機序◆心筋、血管平滑筋などで電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネルを遮断することにより細胞内への Ca^{2+} 流入を抑制する。血管を拡張し、房室結節伝導時間を延長させ、以下の臨床的作用を示す。

(2) 薬効

①降圧作用(全身抵抗血管に対する血管拡張作用)

a) 覚醒時および麻酔下で血圧を用量依存性に低下させる。麻酔下では、覚醒時よりも降圧の程度は強く、持続時間も長い。正常血圧よりも高い血圧に対してより強い降圧作用を示す。

b) 麻酔下で、末梢血管抵抗を低下させ、後負荷を軽減し、心筋酸素消費量を減少させ、心拍出量を増加させる。

c) 麻酔下で、血圧を 20~30% 低下させる量で、冠血流、脳血流、腎血流を増加させる。

②上室性頻脈性不整脈に対する抑制作用

a) 麻酔下で、洞房伝導時間、房室結節の伝導時間、有効不応期、機能的な不応期を延長させる。

b) 麻酔下で、房室結節伝導時間と房室結節不応期を延長することで、房室結節リエントリー性の上室性頻拍を予防する。ヒス-プルキンエ系の伝導には影響しない。

③心筋虚血に対する作用

a) 冠血管拡張作用

・覚醒時あるいは麻酔下で、心外膜部の太い冠動脈や側副血行路を拡張し、心筋虚血部への血流を増加させる¹⁻⁴⁾。

・冠動脈攣縮を解除する^{5,6)}。

b) 心筋保護作用◆虚血心筋で、膜電位依存性 Ca^{2+} チャネルを介する心筋細胞内への Ca^{2+} の過剰流入を抑制し、虚血心筋細胞に保護的に作用する^{7,8)}。

(3) 薬物動態

①血漿蛋白結合率◆80%以上

②代謝・排泄◆肝臓で代謝され、代謝産物の約 60%は胆汁中に、約 35%は尿中に排泄される。

③消失相半減期◆高血圧性心疾患や特発性鬱血性心筋症の患者で、10mg を 1 分間かけて静注すると、消失相開始時の血漿中濃度は 68ng/mL で、消失相半減期は 1.9 時間である⁹⁾。全身麻酔下において持続静注を行うと、血漿中濃度は投与後 5~6 時間で定常状態に達し、5 μ g/kg/min の速度では約 200 ng/mL となる¹⁰⁾。

2) 適応

(1) 手術時の異常高血圧の救急処置◆ニトログリセリン注射液を対照薬とした無作為化単純盲検比較試験¹¹⁾で、全身麻酔や手術時の異常高血圧に対する点滴静注(10~30 μ g/kg/min)の有効率は 94.0% (315/335)であった。

(2) 高血圧性緊急症◆覚醒時(無麻酔下)に出現した高血圧性緊急症(悪性高血圧、高血圧性脳症、解離性大動脈瘤等)に対する多施設オープン試験で、静注(単回投与、10~20mg を 5~10 分かけて; 持続投与、10~30 μ g/kg/min; 単回投与+持続投与)の有効率は 100% (28/28)であった¹²⁾。

(3) 上室性の頻脈性不整脈◆プラセボを対照薬とした無作為化二重盲検比較試験¹³⁾を含む臨床試験で、発作性上室性頻拍、頻拍性心房細動、頻拍性心房粗動に対する静注(0.2 mg/kg を約 3 分間で静注)の有用性が認められた。有効率は発作性上室性頻拍では 86.4% (184/213)、頻拍性心房細動・粗動では 87.2% (130/149)であった。肺切除・肺葉切除術後に投与すると上室性不整脈(心房細動を含む)の頻度を減少させた¹⁴⁾など、上室性頻脈の発生予防効果があったとする結果もあるが、その目的での使用は推奨されていない¹⁵⁾。

(4) 不安定狭心症◆ニコランジル注射液を対照薬とした、多施設共同、無作為化、単純盲検比較試験¹⁶⁾で、経口あるいは外用の硝酸薬、 β 遮断薬、 Ca^{2+} 拮抗薬(本薬以外)に抵抗性の不安定狭心症に対する点滴静注(1~5 μ g/kg/min)の有効率(中等度改善以上)は 80% (32/40)であった。

(5) 冠動脈攣縮◆プラセボ対照、二重盲検比較試験^{17,18)}で、本薬の経口投与は冠動脈攣縮予防に有効であった。過換気や薬物で誘発される冠動脈攣縮に対する本薬の有効性が報告されている^{5,6,19)}。CABG 術中に 0.83~1.6 μ g/kg/min で投与することで、内胸動脈グラフの攣縮をニトログリセリンよりも効果的に抑制できたという報告もある²⁰⁾。

(6) 心筋保護◆術中 3 μ g/kg/min 投与することで、非心臓手術周術期の心筋虚血、死亡、心不全などが減少したという研究もあるが²¹⁾、その有効性に関する結論は出ていない²²⁾。

3) 用法

成人には 10~50 mg を 5 mL 以上の生理食塩液またはブドウ糖注射液に用時溶解して投与する。以下の全ての状況で、個々の

症例において、年齢、体重、基礎疾患、併用薬物、麻酔法、麻酔深度等を考慮し、投与量や投与速度を適宜増減する。フェニトイン、フロセミドと混注すると白濁する²³⁾。

(1) 手術時の異常高血圧の救急処置

①単回静注の場合◆通常、成人には1回10mgを約1分間で緩徐に静注する。

②点滴静注の場合◆成人には5~15μg/kg/minで点滴静注し、目標値まで血圧を下げ、以後、血圧を監視しながら速度を調節する。

(2) 高血圧性緊急症◆成人には5~15μg/kg/minで点滴静注し、目標値まで血圧を下げ、以後、血圧を監視しながら速度を調節する。

(3) 上室性の頻脈性不整脈◆成人には1回10mgを約3分間で緩徐に静注する。

(4) 不安定狭心症、冠動脈攣縮◆成人には1~5μg/kg/minの速度で点滴静注する。少量から開始し、適宜増減するが、最高投与速度は5μg/kg/minまでとする。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①心電図と血圧を厳重に監視する。

②循環虚脱に対して直ちに対処できるよう、心肺蘇生に必要な器具(除細動器、緊急ペースメーカーを含む)、薬品類を手元に準備しておく。

③低血圧、完全房室ブロック、高度徐脈、心不全、心停止が起り得るので、投与量や投与速度に注意し、投与時は厳重に監視し、異常出現時には直ちに中止し、適切な処置を行う。

④狭心症発作に対しては、他の治療法も検討する。

⑤以下の患者には慎重に投与する。

a) 鬱血性心不全の患者

b) 心筋症のある患者

c) 急性心筋梗塞のある患者

d) 徐脈、第I度房室ブロックのある患者

e) 低血圧のある患者

f) WPW, LGL 症候群を伴う心房細動、心房粗動のある患者

g) β遮断薬の投与を受けている患者

h) 重篤な肝・腎機能障害のある患者

⑥多くの薬物との併用において注意が必要となる。

a) 相加的な降圧作用、心刺激生成/伝導抑制作用、陰性変力作用を増強することがある薬物◆降圧薬、麻酔薬、β遮断薬、ジギタリス製剤、抗不整脈薬等

b) 併用により本薬あるいは併用薬物の血中濃度が変化し、本薬あるいは併用薬物の作用が増強あるいは減弱することがある薬物

・本薬の血中濃度が上昇することがある薬物◆シメチジン等

・併用薬物の血中濃度が上昇しうる薬物◆ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬、ミダゾラム、テオフィリン、シクロスポリン、タクロリムス水和物、フェニトイン等

・ジギタリス製剤◆ジギタリス中毒が出現することがある。

・リファンピシン◆本薬の作用が減弱することがある。

c) 筋弛緩薬◆筋弛緩薬の作用が増強することがある。

d) テルフェナジン◆QT延長、心室性不整脈の出現に注意する。

(2) 禁忌

①重篤な低血圧あるいは心原性ショックのある患者

②第II度以上の房室ブロック、洞不全症候群のある患者

③重篤な鬱血性心不全の患者

④重篤な心筋症のある患者

⑤本剤の成分に対し過敏症のある患者

⑥妊婦または妊娠している可能性のある婦人

(3) 副作用

①循環器系◆ときに、低血圧、徐脈、房室ブロック、房室接合部調律、期外収縮、洞停止、まれに、鬱血性心不全、洞房ブロック、脚ブロック、一過性の頻脈が出現する。また、過量投与により、徐脈、完全房室ブロック、心不全、低血圧等が出現する。

②精神神経系◆まれに、頭痛、嘔気、嘔吐が出現することがある。

③肝臓◆ときに、AST、ALT、LDHの上昇、まれに、Al-Pが上昇することがある。

④腎臓◆まれに、尿量減少、血清クレアチニン、BUNが上昇することがある。

⑤その他◆まれに、発疹、掻痒、注射部位の局所発赤が出現することがある。過敏症の発生頻度は不明である。

(4) 妊産婦

①動物実験で催奇形作用や胎児毒性が報告されているので、妊婦や妊娠している可能性のある婦人には投与しない。

②母乳中へ移行しうるので、授乳中の婦人への投与は避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせる。

(5) 小児◆安全性は確立していないが、上室性頻脈のある7カ月、1歳、9歳の患者に、最長126時間使用したところ、有効に心拍数コントロールができ、血行動態上の合併症はなかったという報告がある²⁴⁾。

5) 参考文献

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

- 1) Sato M, Nagao T, Yamaguchi I, et al : Pharmacological studies on a new 1,5-Benzothiazepine Derivative (CRD-401). *Arzneimittelforschung* 1971 ; 21 : 1338-1343 (動物実験)
- 2) Vrolix MC, Sionis D, Piessens JH, et al : Coronary hemodynamics and coronary flow reserve after intracoronary diltiazem in humans. *Am J Cardiol* 1991 ; 68 : 1633-1637 (I)
- 3) Nagao T, Matlib MA, Franklin D, et al : Effects of diltiazem, a calcium channel antagonist, on regional myocardial function and mitochondria after brief coronary occlusion. *J Mol Cell Cardiol* 1980 ; 12 : 29-43 (動物実験)
- 4) Nagao T, Murata S, Sato M : Effects of diltiazem (CRD-401) on developed coronary collaterals in the dog. *Jpn J Pharmacol* 1975 ; 25 : 281-288 (動物実験)
- 5) Shimokawa H, Tomoike H, Nabeyama S, et al : Coronary artery spasm induced in atherosclerotic miniature swine. *Science* 1983 ; 221 : 560-562 (動物実験)
- 6) Yasue H, Nagao M, Omote S, et al : Coronary arterial spasm and Prinzmetal's variant form of angina induced by hyperventilation and Tris-buffer infusion. *Circulation* 1978 ; 58 : 56-62 (II-b)
- 7) Kinoshita M, Bito K, Mashiro I, et al : Beneficial effect of diltiazem on ischemic-reperfusion injury in the dog. *Jpn Circ J* 1985 ; 49 : 179-189 (動物実験)
- 8) Bush LR, LI Y-P, Schlafer M, et al : Protective effects of diltiazem during myocardial ischemia in isolated cat hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 1981 ; 218 : 653-661 (動物実験)
- 9) 江藤 晃, 河野啓一, 竹内由和, 他 : 塩酸 Diltiazem 製剤に関する研究 (III) —ヒトにおける Pharmacokinetics. *基礎と臨床* 1980 ; 14 : 3082-3088 (II-c)
- 10) 溝辺雅一, 堀切勇児, 山原 弘, 他 : 塩酸ジルチアゼムの持続静脈内投与における血漿中動態と薬物速度論的解析. *基礎と臨床* 1987 ; 21 : 4623-4628 (II-c)
- 11) 山村秀夫, 池田和之, 岡田和夫, 他 : 麻酔・手術に伴う異常高血圧に対する CRD-401 注の臨床検討. *薬理と治療* 1987 ; 15 : 2941-2960 (I)
- 12) 尾前照雄, 飯村 攻, 吉永 馨, 他 : 高血圧緊急症に対する CRD-401 注 (塩酸ジルチアゼム) の臨床効果. *臨牀と研究* 1987 ; 64 : 3221-3236 (II-c)
- 13) 橋場邦武, 杉本恒明, 長田洋文, 他 : 発作性上室性頻拍および頻拍性心房細動・粗動に対する CRD-401 注 (塩酸ジルチアゼム) の臨床効果—プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験. *Prog Med* 1987 ; 7 : 1155-1177 (I)
- 14) Amar D, Roistacher N, Rusch VW, et al : Effects of diltiazem prophylaxis on the incidence and clinical outcome of atrial arrhythmias after thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000 ; 120 : 790-798. (I)
- 15) McKeown PP, Guterman D ; American College of Chest Physicians: Executive summary : American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest* 2005 ; 128 : 1S-5S (III)
- 16) 木之下正彦, 細田瑳一, 中島光好 : CRD-401 (塩酸ジルチアゼム) 注射薬の不安定狭心症に対する臨床評価 : ニコランジル注射薬を対照薬とした比較試験. *医学のあゆみ* 1997 ; 181 : 173-198 (I)
- 17) Rosenthal SJ, Lamb IH, Schroeder JS, et al : Long-term efficacy of diltiazem for control of symptoms of coronary artery spasm. *Circ Res* 1983 ; 52 : 1153-1157 (I)
- 18) Schroeder JS : Efficacy of diltiazem for coronary artery spasm. *Acta Pharmacol Toxicol* 1985 ; 57 : 49-57 (I)
- 19) Yasue H, Omote S, Takizawa A, et al : Coronary arterial spasm in ischemic heart disease and its prognosis : a review. *Circ Res* 1983 ; 52 : 1147-1152 (III)
- 20) Tabel Y, Hepağuşlar H, Erdal C, et al : Diltiazem provides higher internal mammary artery flow than nitroglycerin during coronary artery bypass grafting surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004 ; 25 : 553-559 (I)
- 21) Godet G, Coriat P, Baron JF, et al : Prevention of intraoperative myocardial ischemia during noncardiac surgery with intravenous diltiazem : a randomized trial versus placebo. *Anesthesiology* 1987 ; 66 : 241-245 (I)
- 22) Butterworth J, Furberg CD : Improving cardiac outcomes after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2003 ; 97 : 613-615 (III)
- 23) 医薬品インタビューフォーム「塩酸ジルチアゼム注射用」, 2008
- 24) Pass RH, Liberman L, Al-Fayad M, et al : Continuous intravenous diltiazem infusion for short-term ventricular rate control in children. *Am J Cardiol*. 2000 ; 86 : 559-562 (症例報告)

デスラノシド deslanoside

1) 薬理作用¹⁾

- (1) 作用機序◆心筋細胞に対する直接作用と心血管系を支配する自律神経を介した間接作用とがある。
- ①心筋細胞では、ナトリウム・カリウムATPaseの抑制による細胞内ナトリウムの濃度上昇とナトリウム・カルシウム交換機能亢進により細胞内カルシウム濃度が上昇し、心筋の収縮力が増強する。
- ②自律神経を介した作用は、迷走神経刺激による洞房・房室結節に対する作用と圧受容器刺激によりレニン・アンギオテンシン系を抑制する。
- (2) 薬効◆心臓に対する作用を有する。
- ①心筋収縮増強作用◆心筋に直接作用して、収縮力を増強する。
- ②徐脈作用◆心刺激伝導系を抑制し、不応期を延長する直接作用および迷走神経刺激作用による。
- ③抗不整脈作用◆イヌにおける動物実験では、迷走神経切断後の心房粗動の頻度を減少させ、正常な洞調律に回復させる。
- ④利尿作用◆強心作用の二次的の結果として利尿効果が報告されているが、腎臓への直接作用を示唆する報告もある。
- (3) 薬物動態◆ジゴキシンの末端にグルコース分子を結合させた構造を持ち、消化管からの吸収は低く、そのため静注または筋注だけで使用される。12時間間隔で2~3回、静注時の血中濃度の経時変化は2相性の指数曲線となり、第1相(分布期)の半減期は24~28分、第2相(排泄相)の半減期は42~43時間と報告されている。

2) 適応

- (1) 次の疾患に基づく鬱血性心不全²⁻⁴⁾(肺水腫、心臓喘息等を含む)◆先天性心疾患、弁膜疾患、高血圧症、虚血性心疾患(心筋梗塞、狭心症等)、肺性心(肺血栓・塞栓症、肺気腫、肺線維症等によるもの)、その他の心疾患(心膜炎、心筋疾患等)、腎疾患、甲状腺機能亢進症ならびに低下症等。
- (2) 心房細動・粗動による頻脈
- (3) 発作性上室性頻拍
- (4) 手術、急性熱性疾患、出産、ショック、急性中毒における心不全および各種頻脈の予防と治療

3) 用法¹⁾

- (1) 成人
- ①急速飽和療法◆急速飽和療法(飽和量0.8~1.6mg)では初回0.4~0.6mg、以後0.2~0.4mgを2~4時間ごとに静注または筋注し、十分効果があらわれるまで続ける。
- ②比較的急速飽和療法◆1日0.4~0.6mgを静注または筋注し、十分効果があらわれるまで2~4日間続ける。
- ③維持療法◆1日0.2~0.3mgを静注または筋注する。
- (2) 小児
- ①急速飽和療法◆新生児・未熟児には1日0.03~0.05mg/kgを3~4回に分割、静注または筋注する。2歳以下では1日0.04~0.06mg/kgを3~4回に分割し、静注または筋注する。2歳以上では1日0.02~0.04mg/kgを3~4回に分割、静注または筋注に投与する。一般に2日で飽和し、以後維持量とする。
- ②維持療法◆飽和量の1/4量を静注または筋注する。

4) 注意点

- (1) 基本的注意
- ①本薬を投与する場合には観察を十分に行い、過去2~3週間以内にジギタリス製剤またはその他の強心配糖体が投与されているか否かを確認し、慎重に投与量を決定する。
- ②飽和療法は過量になりやすい。緊急性がない患者には治療開始初期から維持療法による投与を考慮する。
- ③本薬の至適投与量は患者により個人差があるので、少量から投与を開始し、観察を十分に行い投与量を調節する。
- ④筋注では疼痛を伴う。
- (2) 併用注意◆次の薬物を併用しないことを原則とする。特に必要とする場合には慎重に投与する。
- ①カルシウム注射剤◆静注により急激に血中カルシウム濃度が上昇すると、心毒性が急激に発現することがある。血中カルシウムの是正に用いるなど、やむを得ず投与する場合には、低濃度で緩徐に投与するなど注意する。
- ②スキサメトニウム◆併用により重篤な不整脈を起こすことがある。
- ③ジスルフィラムは併用禁忌である◆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。

(3) 禁忌

- ①房室ブロック, 洞房ブロックのある患者◆刺激伝導系を抑制し, 房室伝導を遅延させるためこれらを悪化させる。
- ②ジギタリス中毒の患者◆中毒症状が悪化する。
- ③閉塞性心筋疾患(特発性肥大型大動脈弁下狭窄等)のある患者◆心筋収縮力の増強により左室流出路の狭窄が増悪し, 症状を悪化させる。
- ④ジスルフィラム, シアナミドを投与中の患者◆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。

(4) 副作用³⁾

- ①重大な副作用◆以下のような中毒症状があらわれたら減量または休薬し, あらためて少量より再投与を開始する。

- a) 消化器(食欲不振, 嘔気・嘔吐, 下痢等)
- b) 循環器(不整脈, 頻脈, 高度の徐脈等)
- c) 眼〔視覚異常(光がないのにちらちら見える, 黄視, 緑視, 複視等)〕
- d) 精神神経(眩暈, 頭痛, 失見当識, 錯乱等)

②その他の副作用

- a) 過敏症(発疹, 蕁麻疹, 紫斑, 浮腫等)◆過敏症があらわれたら中止する。
- b) その他(女性化乳房, 筋力低下)

(5) 高齢者◆高齢者には慎重投与が望まれる。

(6) 妊婦◆安全性は未確立であり, 有益時のみの投与が望まれる。

(7) 小児◆成人に比して, 副作用があらわれやすく, 慎重投与が望まれる。

5) 参考文献

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

- 1) Smith TW : Digitalis glycosides : first of two parts. N Eng J Med 1973, 288 : 719-722 (III)
- 2) Ooi H, Colucci W : Pharmacological treatment of heart failure. In Hardman JG, Limbird LE (eds) ; Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed New York, McGraw-Hill, 2001, pp 901-932 (III)
- 3) Smith TW : Digitalis glycosides : second of two parts. N Eng J Med 1973 ; 288 : 942-946 (III)
- 4) Kulick DL, Rahimtoola SH : Current role of digitalis therapy in patients with congestive heart failure. J Am Med Assoc 1991 ; 265 : 2995-2997 (III)

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

●IX 産科麻酔薬の「ドパミン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆ノルアドレナリンの前駆体であり、ドパミン受容体をはじめ β_1 、 β_2 および α 受容体に対して刺激作用を有する。血中に投与されたドパミンは血液脳関門を通過できず、末梢作用のみを示す。低用量のドパミンは血管平滑筋にあるD₁ドパミン受容体に直接働き、細胞内cAMP量を増加させ、血管拡張を起こす。特に、腎動脈、腸間膜動脈には固有のドパミン受容体があり、ドパミンは低濃度でそれらを刺激し血管を拡張し血流量を増やし¹⁾。さらに糸球体濾過を増大させてNa⁺利尿を起こす。中用量のドパミンは主として交感神経終末からのノルアドレナリン遊離を介する間接作用により、心収縮力、心拍出量を増加させる。高用量のドパミンは、血管の α_1 受容体を刺激し、血圧を上昇させる。

(2) 薬効

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

②腎血流量増加作用 ◆ドパミン受容体を介して腎血流量を増加させる。

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

④血圧上昇作用 ◆心拍出量の増加、および血管収縮(高用量)により血圧を上昇させる。

最近の報告によれば²⁾、重篤な敗血症における血圧維持のための薬物としてノルアドレナリンとともに第1選択薬に指定されている(1C)。しかしながら、低濃度投与による腎保護作用は否定されている(1A)。

(3) 薬物動態

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

健常成人6名にドパミン塩酸塩を4時間点滴静注した場合、点滴投与時間内に投与量の約40%が尿中に排出され、このうちHVAは約53%、ノルアドレナリンは4.7%、ドパミンは9%であった。投与5日後の総回収率は97±3.5%であり、このうち投与したドパミンの直接関連代謝物は75%であり、残りの25%はノルアドレナリンの代謝物であった³⁾。

一方、ドパミンを健康ボランティアに投与したところ、体重あたりで算出した同等の投与量に対してその血中濃度に大きな差異が生じることとも報告されており⁴⁾、使用に際しての投与量決定には注意が必要といえる。

2) 適応

(1) 急性循環不全(心原性ショック、敗血症性ショック)

出血性ショックも適応となるが、注意点に記載されているように、出血性ショックでは循環血液量の確保が最優先であり、輸液・輸血が間に合わない場合の緊急処置として本剤の投与を考慮する。

(2) 急性循環不全状態 ◆循環血液量が維持されているにも関わらず、下記のような状態にある場合に使用する。

①無尿、乏尿や利尿薬で利尿が得られない状態

②心拍数の増加した状態

③他の強心・昇圧薬により副作用が認められたり、好ましい反応が得られない状態

(3) 開心術における人工心肺離脱時、および心臓手術周術期の循環補助

(4) 麻酔時の昇圧、乏尿等の急性循環不全の前状態

3) 用法

循環維持を目的とした一般的な初期投与量は3~5 μ g/kg/minであり、患者の心拍出量、血圧、心拍数および尿量により適宜増減する。患者の病態に応じて、最大20 μ g/kg/minまで増量することができるが、8~10 μ g/kg/min以上では血管抵抗の上昇が強くなるので、さらなる心収縮力の増強を期待する場合は他の薬剤との併用を考慮する。使用上の注意点は以下の通りである。

(1) 投与時 ◆シリンジポンプ等を使用して中枢ルートから投与する。血管外へ漏れた場合、注射部位を中心に硬結、または壊死を起こすことがあるので、中枢ルートがない場合はできるだけ太い静脈を使用する。

(2) 調製時 ◆アンプル内容を希釈する場合は生理食塩液、5%ブドウ糖注射液などを使用する。pH8.0以上になると着色することがあるので、重曹のようなアルカリ性薬剤と混合しないこと。

(3) その他 ◆濃度が異なる複数の製剤があるので、シリンジポンプ等にデータを設定する場合は製剤の濃度を確認して行うこと。

4) 注意点

(1) 基本的注意

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

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

(3) 慎重投与

- ①末梢血管障害のある患者(糖尿病、アルコール中毒、凍傷、動脈硬化症、レイノー症候群、バージャー病等) ◆末梢血管収縮作用により症状が悪化することがある。
- ②未治療の頻脈性不整脈

(4) 相互作用・併用注意

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

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

①重篤な副作用

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

②その他の副作用

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

(6) 高齢者 ◆高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので少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。

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

(8) 小児 ◆新生児・乳幼児等の重篤な心疾患患者に使用する場合には水分摂取量が過剰にならないように十分注意して投与する。また必要に応じ高濃度製剤を適切な濃度に希釈して使用することも考慮する。

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

5) 参考文献

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

- 1) Stoelthing RK : Pharmacology and Physiology. In Anesthetic Practice, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999, pp 259-277 (III)
- 2) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM. et al : Surviving Sepsis campaign : International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2008 ; 36 : 296-327, 2008 (III)
- 3) イノバン®注 添付文書：協和発酵キリン株式会社
- 4) MacGregor DA, Smith TE, Prielp RC, et al : Pharmacokinetics of dopamine in healthy male subjects. Anesthesiology 92 : 338-346, 2000 (II-c)

ドブタミン塩酸塩 dobutamine hydrochloride (別名：塩酸ドブタミン)

1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆おもな作用部位は心筋の β_1 受容体である。 β_1 受容体に直接作用して細胞内のcAMPを増加させ、筋小胞体からのカルシウム放出を増加させることにより、心筋の心収縮力を増強する。また軽度ではあるが、血管の β_2 受容体に作用し末梢血管抵抗を軽減する。 α_1 受容体刺激作用はない。内因性ノルアドレナリン遊離作用に依存しないので、心不全などで内因性ノルアドレナリンが枯渇した状態でも効果を発揮する。ただし、重症例では β 受容体数が減少しているのではこの限りではない。
- (2) 薬効 ◆左心室の収縮能を増強させ、心拍数は増加する。体血管抵抗は直接の動脈拡張作用と交感神経緊張の軽減による間接的な効果により低下する。この後負荷軽減は、左心駆出の抵抗を軽減するので、1回拍出量はさらに増加する。肺血管拡張作用も有し、平均肺動脈圧は低下する¹⁾。心拍出量増加により心筋の酸素需要は増加する。
- (3) 薬物動態 ◆おもにカテコール-O-メチルトランスフェラーゼによりメチル化されて3-O-メチルドブタミンとなり、続いて肝でグルクロン酸抱合を受け、尿・胆汁中に排泄される。健康成人における半減期は3~7分、分布容積は200mL/kg、クリアランスは2000mL/min/m²である。鬱血性心不全では半減期が延長する。小児のクリアランスは70~100mL/kg/minである。新生児で心拍出量増加が認められる血中濃度は39ng/mLで、クリアランスは90mL/kg/minである。有効血中濃度は新生児から成人まで同程度である。通常の投与量による血中濃度は40~190ng/mLである。

2) 適 応

心筋梗塞、心臓大血管手術、心筋症、心不全、心原性ショック、敗血症に伴う低心拍出量状態での、心収縮力の増強を目的として用いられる。著明な低血圧がなく、末梢血管抵抗が高い場合や、肺血管抵抗が高い場合がよい適応である。心室充滿ないし流出を妨げる病態(大動脈弁狭窄、閉塞性肥大型心筋症など)では、血行動態の改善は期待できない。心室のコンプライアンスが低下している場合(心タンポナーデなど)にも、十分な心収縮増強作用は期待できない。敗血症で低血圧を伴う場合には、血管収縮作用がないので適応ではない。ただし、心室充滿圧が十分または増加しており、低心拍出量である敗血症の場合の強心薬としてはドブタミンが第1選択とされている²⁾。移植心は交感神経支配がないので、作用発現の一部をノルアドレナリン遊離に依存するドバミンよりも、本薬の方が有用である。肝移植後の移植肝への酸素供給を増加させる。呼気終末陽圧呼吸に伴う心拍出量低下にも適応となる。ドブタミン負荷心エコー検査にも用いられる。

3) 使用法

- (1) 調製法 ◆生理食塩液、5%糖液、乳酸リンゲル液で希釈し、持続静注する。希釈後は、酸化により着色するが、24時間以内では含量はほとんど変化しない。したがって、希釈後は24時間以内に使用する。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。
- (2) 投与方法 ◆初期量として2~10 μ g/kg/minで投与されるが、0.5 μ 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 μ 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。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。
- (3) ドブタミン負荷心エコー検査 ◆ドブタミン負荷心エコー検査では、5~20 μ g/kg/minから開始し、3mm以上のST低下ないし心室性不整脈が出現するか、目標心拍数に達するまで、5 μ g/kg/minずつ増量する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ① 重篤な冠動脈疾患がある場合には、心筋酸素需給バランスに注意し、十分な監視下に投与する。急性心筋梗塞症例の頻脈、異常高血圧は心筋虚血を増悪させるので、細心の注意を要する。短期的な心機能や循環動態の改善がみられるが、心筋酸素需給バランスの悪化による心筋傷害により長期的な死亡率などはむしろ増加させる可能性も示唆されている³⁻⁵⁾。冠攣縮症例ではドブタミン負荷心エコー検査で、14%に冠攣縮が誘発されている⁶⁾。
- ② 房室伝導を促進するので、心房細動・粗動があると頻脈をきたしやすい。血管収縮作用を有しないので、血管内容量の不足や、高度の低血圧がある場合には低血圧を助長する。血管内容量の補正、血管収縮薬を併用した後、あるいは補正しながら投与する。
- ③ 本薬の投与は、血圧、心拍数、心電図および尿量、また可能な限り、肺動脈楔入圧または心拍出量等、患者の状態を観察しながら行うこと。
- ④ β 遮断薬が投与されている場合には、本薬の効果が減弱し、 α 作用が増強されて血管収縮による高血圧をきたす場合がある。 α 遮断薬が投与されている場合には、 β_1 ・ β_2 作用が増強されて頻脈、血管拡張をきたす。

- ⑤ 72 時間以上投与すると耐性がみられることがあり, 増量の必要な場合がある。 1
- (2) 禁忌 ◆閉塞性肥大型心筋症では, 左室流出路の閉塞が増強されるので禁忌である。また, トブタミン塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者にも禁忌である。 2
- (3) 副作用 ◆頻脈, 不整脈(心室性期外収縮, 心室性頻拍, 心房細動など), 心筋虚血などがみられることがある。また, 血管外漏出により壊死をきたすことがある。 3
- (4) 高齢者 ◆一般に高齢者では生理機能が低下しているため少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。 4
- (5) 妊婦・授乳婦 ◆妊娠ヒトジでは子宮血管抵抗は増加するが, その程度はドパミンよりも軽度である。動物実験では胎児への悪影響や催奇形性は報告されていない。乳汁中への排泄は不明であり, 授乳は中止する。 5
- (6) 小児 6
- ① 新生児では著明な頻脈をきたすが, 小児心臓外科手術後の投与では, 1 回拍出量の増加がないもしくは少ないため, 心拍数の増加により心拍出量は増加する。 7
- ② 未熟児の低血圧に対する 10 μg/kg/min の投与は, 上腸間膜動脈の血管抵抗を増加させることなく, 昇圧に有効である⁷⁾。 8

5) 参考文献

- (本ガイドラインにおいて, 文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している; I: ランダム化比較試験, II-a: 非ランダム化比較試験, II-b: コホート研究または症例対照研究, II-c: 時系列研究または非対照実験研究, III: 権威者の意見, 記述疫学) 15
- 1) Petersen JW, Felker M : Inotropes in the management of acute heart failure. Crit Care Med 2008 ; 36 : S106-S111 16
 - 2) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al : Surviving sepsis campaign : International guidelines for management of severe sepsis and septic shock : 2008. Crit Care Med 2008 ; 36 : 296-327 (III, ガイドライン) 17
 - 3) Hayes MA, Timmins AC, Yau EHS, et al : Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. N Engl J Med 1994 ; 330 : 1717-1722 (I) 18
 - 4) Parissis JT, Farmakis D, Nieminen M : Classical inotropes and new cardiac enhancers. Heart Fail Rev 2007 ; 12 : 149-156 (III, 総説) 19
 - 5) Fellahi JL, Parienti JJ, Hanouz JL, et al : Perioperative use of dobutamine in cardiac surgery and adverse cardiac outcome. Anesthesiology 2008 ; 108 : 979-987 (II-b) 20
 - 6) Kawano H, Fujii H, Motoyama T, et al : Myocardial ischemia due to coronary artery spasm during dobutamine stress echocardiography. Am J Cardiol 2000 ; 85 : 26-30 (II-b) 21
 - 7) Hentschel R, Hensel D, Brune T, et al : Impact on blood pressure and intestinal perfusion of dobutamine or dopamine in hypotensive preterm infants. Biol Neonate 1995 ; 68 : 318-324 (II-b) 22

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

●IX 産科麻酔薬の「ニカルジピン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

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

(2) 薬効

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

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

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

④ 心拍数増加作用 ◆血圧低下に起因する反射性頻脈が起こる^{2,4)}。

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

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

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

⑧ 血小板凝集抑制作用¹⁰⁾

(3) 薬物動態

① 血漿蛋白結合率 ◆ 90%以上

② 代謝・排泄 ◆ 肝臓でほぼ完全に代謝される。

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

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

2) 適応

(1) 周術期の異常高血圧, 高血圧緊急症

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

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

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

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

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

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

3) 使用法

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

(1) 周術期異常高血圧, 高血圧緊急症

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

②点滴静注

- a) 成人では 2~10 µg/kg/min の速度で開始し、目標値まで血圧を下げ、以後、血圧を監視しながら速度を調節する。緩徐な血圧下降をはかるときは、0.5~2 µg/kg/min で開始する。維持速度は 0.5~3 µg/kg/min である。
- b) 小児の術後高血圧に対しては、開始速度は 1~5 µg/kg/min が、維持速度は 1~5 µg/kg/min が勧められる^{16,17,29)}。
- c) 妊娠高血圧症候群患者では、1 µg/kg/min の速度で開始し、以後、血圧の変動を監視しながら、速度を調節する^{18,19)}。

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

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

4) 注意点^{1~3)}

(1) 基本的注意点

- ① 心電図と血圧を厳重に監視する。
- ② 低血圧をきたした場合には中止し、必要な処置を行う。
- ③ 注入部位に痛みや発赤等がみられた場合には、注入部位を変更する。
- ④ 急性心不全患者や開心術後患者では、循環動態の変化のみならず、酸素環境、酸-塩基平衡、電解質濃度の変化なども厳重に監視し、全身管理を行う必要がある。また、他の心不全治療法の導入も検討する。
- ⑤ 投与終了後に血圧が再上昇することがあるので、投与を終了する際には漸減し、終了後も血圧を管理する。
- ⑥ 以下の患者では慎重に投与する。
- a) 肝・腎機能障害のある患者
- b) 大動脈弁狭窄症の患者
- c) 重篤な不整脈や低血圧が出現している急性心不全患者
- d) ニトログリセリンの投与を受けている患者
- ⑦ 次の薬物との併用に注意する。
- a) 相加的に降圧作用や陰性変力作用が増強することがある薬物 ◆ 他の降圧薬、麻酔薬、β遮断薬等
- b) 併用により本薬あるいは併用薬物の血中濃度が変化し、本薬あるいは併用薬物の作用が変化し、毒性が増強することがある薬物 ◆ シメチジン、免疫抑制薬、ジゴキシン、フェニトイン等
- c) 筋弛緩薬 ◆ 筋弛緩薬の作用が増強することがある。
- d) ダントロンナトリウム ◆ 高カリウム血症が起こることがある。

- (2) 警告 ◆ 脳出血急性期の患者や脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者に投与する場合には、緊急対応が可能な医療施設において、最新の関連ガイドライン^{30,31)}を参照しつつ、血圧等の患者の状態を十分にモニタリングしながら投与すること。

(3) 禁忌

- ① 本薬の成分に対し過敏症のある患者
- ② 急性心不全において、高度な大動脈弁狭窄・僧帽弁狭窄、肥大型閉塞性心筋症、低血圧(収縮期血圧 90 mmHg 未満)、心原性ショックのある患者
- ③ 急性心不全において、発症直後で病態が安定していない重篤な急性心筋梗塞患者

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

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

(6) 妊婦

- ① 動物実験では、妊娠末期に高用量で投与すると胎仔死亡の増加、分娩障害、出生仔の体重減少およびその後の体重増加の抑制が報告されている。
- ② 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。
- ③ 乳汁中へ移行するので、授乳中の婦人への投与は避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は、授乳を避ける。

5) 参考文献

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

- 1) Tobias JD : Nicardipine : applications in anesthesia practice. J Clin Anesth 1995 ; 7 : 525-33 (III)
- 2) 塩酸ニカルジピン : 日本医薬品集, 日本医薬情報センター編, 2002 (第 25 版), pp. 1449-1453 (添付文書解説)
- 3) Cardene® I. V. (nicardipine hydrochloride) : Physician's Desk Reference. Thomson Healthcare. 2002 (56th edition), pp3485-3487 (米国医薬品情報集)
- 4) IV Nicardipine Study Group : Efficacy and safety of intravenous nicardipine in the control of postoperative hypertension. Chest 1991 ; 99 : 393-398 (I)
- 5) Elkayam U : Calcium channel blockers in heart failure. Cardiology 1998 ; 89 : 38-46 (III)

- 6) Hanet C, Pouleur H, Harlow BJ, et al : Effects of long-term combined dosing with nicardipine and propranolol on coronary hemodynamics, myocardial metabolism, and exercise tolerance in patients with angina pectoris : comparison with monotherapy. *Am Heart J* 1988 ; 116 : 431-439 (I) 1
- 7) Koolen JJ, van Wezel HB, Visser CA, et al : Nicardipine for preservation of myocardial metabolism and function in patients undergoing coronary artery surgery. *Anesthesiology* 1989 ; 71 : 508-518 (I) 2
- 8) Mori F, Miyamoto M, Tsuboi H, et al : Clinical trial of nicardipine cardioplegia in pediatric cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1990 ; 49 : 413-417 (I) 3
- 9) Hannedouche T, Delgado A, Gnionsahe A, et al : Influence of nicardipine on renal hemodynamics and segmental tubular reabsorption of sodium in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989 ; 14 : 856-861 (II-c) 4
- 10) Yamada Y, Furui H, Furumichi T, et al : Inhibitory effects of endothelial cells and calcium channel blockers on platelet aggregation. *Jpn Heart J* 1990 ; 31 : 201-215 (I) 5
- 11) Halpern NA, Alicea M, Krakoff LR, et al : Postoperative hypertension : a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind trial, with intravenous nicardipine hydrochloride. *Angiology* 1990 ; 41 : 992-1004 (I) 6
- 12) Dorman T, Thompson DA, Breslow MJ, et al : Nicardipine versus nitroprusside for breakthrough hypertension following carotid endarterectomy. *J Clin Anesth* 2001 ; 13 : 16-19 (I) 7
- 13) Buttet C, Cochat P, Floret D, et al : Treatment of hypertensive attacks in children with nicardipine. *Pediatric* 1988 ; 43 : 447-450 (II-c) 8
- 14) Temple ME, Nahata MC : Treatment of pediatric hypertension. *Pharmacotherapy* 2000 ; 20 : 140-150 (III) 9
- 15) Flynn JT, Pasko DA : Calcium channel blockers : pharmacology and place in therapy of pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol* 2000 ; 15 : 302-316 (III) 10
- 16) Treluyer JM, Hubert P, Jouvet P, et al : Intravenous nicardipine in hypertensive children. *Eur J Pediatr* 1993 ; 152 : 712-714 (II-c) 11
- 17) Tobias JD, Lowe S, Deshpande JK : Nicardipine : perioperative applications in children. *Paediatr Anaesth* 1995 ; 5 : 171-176 (症例報告) 12
- 18) Carbonne B, Jannet D, Touboul C, et al : Nicardipine treatment of hypertension during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993 ; 81 : 908-914 (II-c) 13
- 19) Jannet D, Carbonne B, Sebban E, et al : Nicardipine versus metoprolol in the treatment of hypertension during pregnancy : a randomized comparative trial. *Obstet Gynecol* 1994 ; 84 : 354-359 (I) 14
- 20) Aya AG, Mangin R, Hoffet M, et al : Intravenous nicardipine for severe hypertension in pre-eclampsia : effects of an acute treatment on mother and foetus. *Intensive Care Med* 1999 ; 25 : 1277-1281 (II-c) 15
- 21) Varon J, Marik PE : The diagnosis and management of hypertensive crises. *Chest* 2000 ; 118 : 214-227 (III) 16
- 22) Iwao T, Toyonaga A, Ikegami M, et al : Nicardipine infusion improved hepatic function but failed to reduce hepatic venous pressure gradient in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1992 ; 87 : 326-331 (I) 17
- 23) Drici MD, Raucoules M, Jacomet Y, et al : Clinical pharmacology of nicardipine in liver transplant patients. *Fund Clin Pharmacol* 1993 ; 7 : 531-536 (II-c) 18
- 24) Garcia-Pagan JC, Feu F, Luca A, et al : Nicardipine increases hepatic blood flow and the hepatic clearance of indocyanine green in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1994 ; 20 : 792-796 (II-c) 19
- 25) Raucoules-Aime M, Drici M, Goubaux B, et al : Intravenous nicardipine does not alter hepatic blood flow after orthotopic liver transplant. *Intensive Care Med* 1996 ; 22 : 420-425 (II-c) 20
- 26) Tobias JD, Herseys, Mencia GA, et al : Nicardipine for controlled hypotension during spinal surgery. *J Pediatr Orthop* 1996 ; 16 : 370-373 (II-c) 21
- 27) Hersey SL, O'Dell NE, Lowe S, et al : Nicardipine versus nitroprusside for controlled hypotension during spinal surgery in adolescents. *Anesth Analg* 1997 ; 84 : 1239-1244 (I) 22
- 28) Tobias JD : Nicardipine for controlled hypotension during orthognathic surgery. *Plast Reconstr Surg* 1997 ; 99 : 1539-1543 (II-c) 23
- 29) Tobias JD : Nicardipine to control mean arterial pressure in a pediatric intensive care unit population. *Am J Anesthesiol* 1996 ; 23 : 109-112 (II-c) 24
- 30) Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al : Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults : 2007 update : a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2007 ; 38 : 2001-2023 (ガイドライン) 25
- 31) Steiner T, Kaste M, Forsting M, et al : Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - part I:spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 2006 ; 22 : 294-316 (ガイドライン) 26

ニコランジル nicorandil

1) 薬理作用

(1) 作用機序

硝酸薬様作用と K チャネル開口作用の双方を有することが大きな特徴である。

硝酸薬様作用により細胞内 cGMP 産生量が亢進し, Ca ポンプの活性化を経て血管平滑筋細胞内の Ca 濃度が低下することで, 血管平滑筋を弛緩させる。これにより, おもに静脈系が拡張し, 比較的太い冠血管が拡張する。

血流低下による虚血の影響を受けやすい比較的細い冠血管では, 虚血に伴い細胞内 ATP 含量が低下する。それにより ATP 感受性 K チャネルが開口し, 間接的に細胞内の Ca 流入が抑制されることで, 細い冠血管が拡張する。また, ATP 感受性 K チャネルの開口により, 全身の動脈系の拡張が促される。

動静脈拡張薬であることが明らかになったことから, 前負荷・後負荷軽減作用が検証され, 近年, 急性心不全治療薬としての適応も得られている。

細胞内の ATP 含量が低下すると ATP 感受性 K チャネルが開口し, K は細胞内から細胞外へと移動し, 細胞膜の過分極が起る。結果として, 細胞の脱分極時間は短縮し, ATP 消費の節約となる。虚血にさらされた心筋細胞に対して同様に働くことで, 心筋保護作用も有すると考えられている。

(2) 薬効

①血管拡張作用◆太い冠動脈を用量依存性に拡張させる。

②冠血管攣縮抑制作用◆冠動脈の部分狭窄による周期的な冠血流量の減少および心電図の ST の上昇を抑制する。メタコリン、ノルアドレナリンの投与により生じる冠血管の攣縮を抑制する。

③循環動態に対する作用◆安静時狭心症患者に対する 0.05~0.1 mg/kg の単回静注では, 心拍数の増加, 収縮期血圧, 全身血管抵抗, 脈圧系数が用量依存性に低下するが, 変化は軽度であった¹⁻³⁾。

④プレコンディショニング作用◆狭心症患者に 0.08 mg/kg を前処置として単回静注すると, 虚血に対する細胞保護作用が示唆された⁴⁾。

(3) 薬物動態◆本剤の 6 時間の持続静注では, 血漿中濃度は投与開始後 3 時間でプラトーに達し, 投与中止後は緩徐に低下する。代謝はほとんどがニコチンアミド化合物に脱ニトロ化され尿中に排泄される。

2) 適応

(1) 術中の心筋虚血の予防

① 40 歳以上の虚血性心疾患の危険因子を有した 300 症例の開腹手術時の検討では, 本薬は術中の心筋虚血を防止した⁵⁾。

② 248 症例の解析では, 術中の心筋虚血の予防効果は 0.08 mg/kg/hr の投与量が最も有効であった⁶⁾。

③本邦での虚血性心疾患の中間リスク群 321 症例の多施設研究では, 術中に投与した群では術中および術後 5 日目までの心イベントの発生が少なかった⁷⁾。

(2) 術中心筋虚血の治療◆術中心筋虚血を生じた 5 症例の報告では, 4~6 mg の単回静注により, 心電図の ST と循環動態は迅速に改善した⁸⁾。

(3) 冠動脈バイパス術中の心筋保護

①冠動脈バイパス術を受けた成人 70 症例では, 0.1 mg/kg の投与で大動脈のクランプ解除後の心電図の ST の変化の頻度は有意に低下し, 自発的な心拍再開の増加, 心筋逸脱酵素の低値, カテコラミン必要量の低下などがみられた⁹⁾。

②冠動脈バイパス術を受けた 100 症例の検討では, 冠動脈攣縮の予防効果はジルチアゼムと同等であり, 心筋逸脱酵素は低値であった¹⁰⁾。

(4) その他の心臓手術時の心筋保護◆僧帽弁置換術 23 症例の体外循環離脱後の心筋逸脱酵素は低く, 不整脈の出現頻度が低かった。

3) 用法

(1) 不安定狭心症◆本剤を 0.01% の溶液にして, 成人には 2 mg/hr から投与を開始する。投与量は病態に応じて適宜増減するが, 最高用量は 6 mg/hr までとする。

(2) 急性心不全または慢性心不全の急性増悪◆通常成人には 0.2 mg/kg を 5 分程度かけて緩徐に静注し, 引き続き 0.2 mg/kg/hr で持続投与を開始する。状態に応じて 0.05~0.2 mg/kg/hr の範囲で調整する。

(狭心症に対する用量をかなり上回ることになる)

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①循環動態に特に問題のない患者では、通常の投与量による循環動態の変動は軽微である。投与中は、血圧測定と血行動態の監視を頻回に行う。投与量の調節は血行動態、症状により緩徐に行う。
- ②投与中に血圧低下等の異常が観察された場合や血圧低下の可能性のある患者には、減量または投与を中止する。必要に応じて昇圧薬投与などの適切な処置を行う。
- ③低血圧のある患者では本薬により低血圧が生じ、症状を悪化させる可能性がある。
- ④肝、腎機能障害のある患者では代謝、排泄機能が障害されるので、高い血中濃度で推移する可能性がある。

(2) 禁忌

- ①シルデナフィルクエン酸塩投与中の患者◆ cGMP の分解を抑制するので、ニコランジルとの併用で降圧作用が増強する。
- ②重篤な肝、腎機能障害のある患者
- ③重篤な脳機能障害のある患者◆過度の血圧低下により脳機能障害に悪影響を及ぼす可能性がある
- ④重篤な低血圧または心原性ショックのある患者
- ⑤高度の肺高血圧のある患者◆静脈還流減少、血圧低下、心拍出量減少が強く起こる可能性がある
- ⑥右室梗塞のある患者◆静脈還流量が減少し、心原性ショックをきたす可能性がある
- ⑦脱水症状のある患者◆静脈還流量が減少し、心拍出量減少、心原性ショックをきたす可能性がある
- ⑧神経循環無力症のある患者◆神経的要因により生じる病態であり、効果は不定である。
- ⑨閉塞隅角緑内障のある患者◆眼圧を上昇させることがある
- ⑩硝酸、亜硝酸エステル系薬物に対し過敏症のある患者

(3) 副作用

- ①重大な副作用◆血圧低下、心拍数増加、肝機能障害、AST の上昇、ALT の上昇、総ビリルビンの上昇、黄疸、貧血、血小板減少
- ②その他◆頭痛、ふらつき感、四肢の痺れ感、嘔気、嘔吐、上腹部不快感

5) 参考文献

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

- 1) 畑 典武, 岸田 浩, 安武正弘, 他：冠動脈疾患におけるニコランジル静注の冠動脈拡張と血行動態に及ぼす影響。脈管学 1991 ; 31 : 333-337 (II-b)
- 2) 五明幸彦, 関口善孝, 八田和彦, 他：SG-75 注の虚血性心疾患に対する血行動態と冠動脈に及ぼす影響について。Ther Res 1989 ; 10 : 1615-1620 (II-b)
- 3) 本原征一郎, 上畠 拓, 玉井秀男, 他：ニコランジル静脈注射による心行動態および冠循環動態の変化。Ther Res 1989 ; 10 : 1307-1312 (II-b)
- 4) Matsuo H, Watanabe S, Segawa T, et al : Evidence of pharmacologic preconditioning during PTCA by intravenous pretreatment with ATP-sensitive K⁺ channel opener nicorandil. Eur Heart J 2003 ; 24 : 1296-1303 (II-b)
- 5) 金子高穂, 林田道子, 斎藤 裕, 他：虚血性心疾患危険因子を有する患者の開腹術におけるニコランジルの術中心筋虚血の予防効果。麻酔 2000 ; 49 : 54-59 (I)
- 6) Kaneko T, Saito Y, Hikawa Y, et al : Dose-dependent prophylactic effect of nicorandil, an ATP-sensitive potassium channel opener, on intra-operative myocardial ischemia in patients undergoing major abdominal surgery. Br J Anaesth 2001 ; 86 : 332-337 (I)
- 7) Kashimoto S, Seki M, Ishiguro T, et al : Nicorandil decreases cardiac events during and after noncardiac surgery. J Clin Anesth 2007 ; 19 : 44-48 (I)
- 8) 河村砂織, 林田真和, 折井 亮, 他：ニコランジルが奏功した術中心筋虚血の 5 症例。麻酔 1997 ; 46 : 531-537 (II-b)
- 9) Hayashi Y, Sawa Y, Ohta S, et al : Controlled nicorandil administration for myocardial protection during coronary artery bypass grafting under cardiopulmonary bypass. J Cardiovasc Pharmacol 2001 ; 38 : 21-28 (II-b)
- 10) 朝野晴彦, 許 俊鋭, 島村由起夫, 他：冠動脈バイパス手術における nicorandil 全身投与のスパズム予防、心筋保護効果の検討。心臓 1999 ; 31 : 75-79 (I)

1) 薬理作用

- (1) 作用機序◆血管内皮細胞で還元を受け一酸化窒素(NO)を生成する。一酸化窒素は血管平滑筋に移動し、cGMPを生成させ、用量依存的に血管平滑筋を弛緩させる¹⁾。
- (2) 薬効◆持続投与では、少量投与(40 µg/min以下)で静脈を拡張させ、大量投与(200 µg/min以上)で動脈の拡張が優位になる²⁾。静脈の拡張により静脈還流が減少し、左室拡張終期圧と肺毛細管楔入圧が低下する。小動脈の弛緩により体血管抵抗、収縮期圧、平均動脈圧が低下する。さらに、冠動脈を拡張させる。前負荷・後負荷を軽減し、心筋の酸素消費量は減少し、冠動脈の拡張により心筋への酸素供給を改善させる。
- (3) 薬物動態
- ①舌下錠◆0.3mg投与(健康成人男子)後4分で血漿中濃度は最高値約1.3ng/mL、以後2相性で消失する。
- ②舌下スプレー◆1噴霧(0.3mg)後3分で、血漿中濃度は3.08ng/mL、15分で0.3ng/mLに低下する。
- ③注射薬◆4µg/kg静注時、半減期はα相0.4分、β相5分。持続投与(100分)後の半減期4.6分である。
- ④冠動注用◆半減期はα相2.3分、β相11.9分(イヌ)である。
- ⑤軟膏◆3cm(18mg)投与15分後に血中に移行し、血漿中濃度は1時間後で最高値0.70ng/mL、6~8時間プラトーにて推移する。
- ⑥貼付剤◆1枚(25mg)貼付1時間後から除去(24時間)まで、平均0.3ng/mLの定常血漿中濃度を保ち、除去後は速やかに消失する。

2) 適応

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

- (1) 狭心症◆舌下錠、軟膏、貼付剤
- (2) 狭心症発作の寛解◆舌下スプレー
- (3) 心筋梗塞◆舌下錠
- (4) 手術時の低血圧維持³⁾◆注射薬
顕微鏡下の中耳手術、脳動脈瘤のクリッピング術、形成外科の手術などで、出血量を減少させることで手術操作を容易にする目的、稀少血液型のために出血量を減少させる必要がある手術、平均血圧を低下させることで血管破裂の危険性を低下させる必要性がある大動脈瘤手術、頭蓋内動脈瘤手術などで使用される。
- (5) 手術時の異常高血圧の救急処置³⁾◆注射薬
- (6) 急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む)◆注射薬、軟膏、ミリステープ[®]
前負荷減少作用により心不全治療薬に使用される。急性肺水腫には第1選択薬である。
- (7) 不安定狭心症⁴⁾◆注射薬
- (8) 冠動脈造影時の冠攣縮寛解
- (9) 心臓喘息◆舌下錠
- (10) アカラジアの一時的な緩解◆舌下錠
- (11) 子宮筋弛緩⁵⁾◆注射薬(保険適応外である)

3) 用法

剤形によって効果の発現、持続が異なるので目的に合わせて剤形を選択する。

- (1) 舌下錠(0.3mg/錠)◆狭心症発作時に舌下に0.3~0.6mg(1~2錠)投与する。1~2分以内で効果は発現する。効果が不十分であれば、数分後に0.3~0.6mgを追加する。効果持続は20~30分である。発作が起こると予想される労作(食事、排便、歩行等)の前に投与し、発作予防にも用いられる。
- (2) 舌下スプレー(0.3mg/1噴霧)◆1回0.3mg(1噴霧)舌下投与。効果不十分の場合は1噴霧追加。口腔粘膜が乾燥しやすい高齢者に有用である。本薬はエタノールを含有するので、アルコール過敏症への使用は避ける。
- (3) 注射薬(0.05%)◆速効性で調節が容易である。
- ①手術時の低血圧維持◆1~5µg/kg/minで開始し、目標値まで血圧を下げ、以後血圧を監視しながら点滴速度を調整する。
- ②手術時の異常高血圧の救急処置◆0.5~5µg/kg/minで開始し、目標値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら点滴速度を調整する。
- ③急性心不全◆0.05~0.1µg/kg/minで開始し、目標の血行動態まで血圧、左心室充満圧などを監視しながら5~15分ごとに0.1~0.2µg/kg/minずつ増量し、最適点滴速度を維持する。

- ④不安定狭心症◆0.1~0.2 μg/kg/min で開始し、発作の経過、血圧をみながら約5分ごとに0.1~0.2 μg/kg/min ずつ増量し、1~2 μg/kg/min で維持する。効果がない場合、20~40 μg/kg の静注を1時間ごとに併用する(静注は1~3分かけて緩徐に行う)。
- (4) 冠動注用(0.5 mg/10 mL/ アンプル)◆冠動脈造影時に、注射液 0.2 mg をカテーテルを通し冠動注する(適宜増減)。
- (5) 軟膏(2%)◆目盛り付き用紙に長さを測りながら押し出し(6 mg/cm)、均一に広げ、柔らかい皮膚(腕か胸部)に貼付する。
- ①急性心不全◆1回 2.5~5 cm (15~30 mg) を6時間ごとに貼付する。原則として、収縮期圧が100 mmHg 以下の場合は1回 2.5 cm とする(適宜増減)。
- ②狭心症◆1回1~3 cm (6~18 mg) を、1日3回、初回1 cm (6 mg)、最適量は4時間ごとに前回の分をふき取って1 cm ずつ増量し、狭心症発作を抑制し、かつ頭痛を起こさない量とする。夜間に発作のある場合は、就寝前に1回追加する。
- (6) 貼付剤◆1枚 5 mg, 25 mg, 27 mg があり、肝での初回通過効果を受けずに安定した血中濃度が得られる。5 mg は1回1枚、1日2回、12時間ごと、25 mg または 27 mg は1回1枚、1日1回、胸部、上腹部、背部、上腕部、大腿部に貼付する(適宜増減)。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①投与中は血行動態を監視することが原則である。急性心不全に用いる場合には肺動脈カテーテル等を使用し、肺動脈拡張期圧、肺動脈楔入圧等の血行動態を監視しながら投与し、循環機能検査、動脈血ガス分析、尿量の測定を行うなど、全身状態を十分に評価しながら投与する。
- ②血圧低下が過度の場合には投与を中止し、輸液、昇圧薬などで速やかに対処する。
- ③塩化ビニル製の輸液容器および輸液セットに吸着するので、吸着しないガラス製、ポリエチレン製、ポリプロピレン製の器具を使用する。塩化ビニルへの吸着率は、点滴速度に影響され、塩化ビニル管 100 cm では点滴速度 60 mL/hr (1 mL/min) 以上であれば、投与量の80%以上が静脈内に注入される。吸着率は濃度で変化しないが、輸液セットが長くなるほど吸着率は高くなるので注意する。塩化ビニル管 120 cm では 150 mL/hr (2.5 mL/min) 以上であれば80%以上が静脈内に注入される⁶⁾。高用量が必要な場合(350 μg/min 以上)は、しばしば吸着による薬物の喪失または硝酸薬耐性が原因である²⁾。
- ④高い頻度で硝酸薬耐性が出現するので、毎日8~12時間投与を中止することが必要である⁷⁾。

(2) 禁忌◆注射薬、冠動注用は⑤、⑥は慎重投与。

- ①硝酸・亜硝酸エステル系薬物およびその添加成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ②閉塞隅角緑内障◆脈絡膜の血管を拡張し、容積が増大し、眼圧を上昇させる可能性がある。閉塞隅角緑内障は、緑内障でも重篤で失明の危険性が高い。
- ③高度の貧血◆血圧低下により貧血症状(眩暈、立ち眩み等)を悪化させる可能性がある。
- ④ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬物(シルデナフィル塩酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル)投与中の患者◆本薬はcGMPの産生を促進し、ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬物はcGMPの分解を抑制するので、両薬の併用により降圧作用が増強し、重篤な血圧低下、ショックを生じる可能性がある。
- ⑤重篤な低血圧または心原性ショックの患者◆さらに血圧を低下させ、症状を悪化させる可能性がある。
- ⑥頭部外傷または脳出血のある患者◆脳血流量を増加させるので、頭蓋内圧上昇を悪化させる危険性がある⁸⁾。

(3) 慎重投与、併用注意

- ①急性呼吸促進症候群◆肺内シャントを増加させ、低酸素血症を助長する⁹⁾。
- ②肝障害患者◆高い血中濃度が持続する可能性があり、副作用の発現の危険性がある。
- ③筋弛緩薬バンクロニウムの神経筋遮断効果を延長させる¹⁰⁾。
- ④ヘパリンの作用を減弱させる¹¹⁾。
- ⑤アルコール、利尿薬、他の硝酸・亜硝酸エステル系薬物、降圧作用および血管拡張作用を有する薬との併用で血圧低下が増強することがある。

(4) 副作用

- ①急激な血圧低下
- ②頭痛
- ③メトヘモグロビン血症◆代謝産物の無機亜硝酸塩が蓄積し、メトヘモグロビンを生じる可能性がある⁶⁾。
- ④反射性頻脈◆頻脈により心筋の酸素消費量が増加する。β遮断薬が有用である。
- ⑤その他
- a) 循環器◆不整脈、低血圧、中心静脈圧上昇、復圧遷延、期外収縮
- b) 血管系◆静脈炎
- c) 呼吸器◆動脈血酸素分圧低下
- d) 腎◆乏尿、無尿、代謝性アシドーシス

e) 精神神経 ◆痙攣, 頭痛・頭重感, 倦怠感, 胸部不快感, あくび, 覚醒遅延

f) 消化器 ◆嘔気・嘔吐, 口内乾燥感

(5) 高齢者 ◆肝機能低下の可能性が高いので, 高い血中濃度持続の可能性はある。

5) 参考文献

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

- 1) Harrison DG, Bates JN: The nitrovasodilators: new ideas about old drugs. *Circulation* 1993; 87: 1461-1467 (III)
- 2) Marino PL: *The ICU book*, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott W&W, 1998, pp288-292 (III)
- 3) 山村秀夫, 花岡一雄, 西立野研二, 他: NK-843 の麻酔時血圧管理における臨床的検討—有効性, 安全性, 用法, 用量について—. *医学と薬学* 1981; 6: 1410-1425 (II-b)
- 4) 加藤和三, 飯沼宏之, 茅野真男, 他: 不安定狭心症に対するニトログリセリン注射剤の効果—多施設共同試験—. *循環器科* 1989; 25: 305-315 (II-b)
- 5) 村越 毅: 超低出生体重児の帝王切開. *周産期医学* 2003; 33: 1013-1016 (III)
- 6) 住吉徹哉, 松本直行, 松村研二, 他: 静注用ニトログリセリンの輸液セットへの吸着とその対策. *ICUとCCU* 1987; 11: 245-252 (III)
- 7) Mangione NJ, Glasser SP: Phenomenon of nitrate tolerance. *Am Heart J* 1994; 128: 137-146 (III)
- 8) Curry SC, Arnold-Cappell P: Nitroprusside, nitroglycerin and angiotensin-converting enzyme inhibitors. In: Blumer JL, Bond GR, eds. *Toxic effects of drugs used in the ICU*. *Crit Care Clin* 1991; 7: 555-582 (III)
- 9) Radermacher P, Santak B, Becker H, et al: Prostaglandin F₁ and nitroglycerin reduce pulmonary capillary pressure but worsen ventilation-perfusion distribution in patients with adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1989; 70: 601-606 (II-b)
- 10) 小山直四, 天木嘉清, 小林健一: ニトログリセリンはパンクロニウムの必要量を減少させる. *麻酔* 1991; 40: 1242-1244 (II-b)
- 11) Brack MJ, More RS, Hubner PJB, et al: The effect of nitrate preparations on plasma heparin concentrations and the activated partial thromboplastin time. *Postgrad Med J* 1994; 70: 100-103 (II-b)

ニトロプルシドナトリウム sodium nitroprusside

1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆ニトロプルシド分子から一酸化窒素ラジカル (NO) が遊離する。一酸化窒素ラジカルは細胞内可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化させ、細胞内 cGMP を増加させる。cGMP は筋小胞体の Ca^{2+} ATP ポンプを活性化して細胞内カルシウム濃度を減少させることにより、血管平滑筋を弛緩させ、血圧を低下させる^{1,2)}。
- (2) 薬効 ◆即効性、短時間作用性と強力な降圧効果を有する。ニトログリセリンと比較して、より短時間で強力な降圧効果が得られ、低血圧から投与前の血圧にまで戻る回復時間が短い。
- ① 体血管系への作用 ◆直接的に細動脈および静脈を拡張させる²⁾。動脈系の拡張は、血行動態的には血圧低下、体血管抵抗減少が生じる。静脈の拡張により静脈還流量が減少する。中心静脈圧、肺動脈拡張期圧、肺動脈楔入圧などの前負荷の指標が低下する。静脈還流量が低下することにより、1 回拍出量が低下する。
- ② 心臓への影響 ◆冠動脈拡張を起こす。ニトログリセリンは冠動脈でも太い冠動脈を拡張するが、末梢の冠動脈も拡張させ、冠血管抵抗を減少させることにより冠血流量を増加させる。病態により、冠動脈盗血現象を起こすことがある。虚血があると、虚血部位が拡大する可能性がある。圧受容体の感受性を亢進させて心拍数を増加させる³⁾。
- ③ 脳血管への影響 ◆脳血管を拡張させ、脳血流量および頭蓋内血流量を増加させる。このため頭蓋内コンプライアンスが低下した患者では、頭蓋内圧亢進症を起こす可能性がある。頭蓋内圧に対する影響は、急速投与で起こりうる。頭蓋内圧が上昇していたり頭蓋内コンプライアンスが低下している患者には、緩徐に投与すべきである。
- ④ 肺血管系への影響 ◆肺動脈拡張、肺動脈圧低下が起こるので、肺高血圧症の治療には有用である。低酸素肺血管収縮を抑制するので、シャント血流が増加して血液酸素化の障害をきたすことがある。
- ⑤ 血液への影響 ◆血小板凝集を抑制し、出血時間を延長させる。この血小板凝集抑制作用は用量依存性であり、実際には臨床的に問題になることはない。
- (3) 薬物動態 ◆30～40 秒で効果発現がみられ 1～4 分で最大効果が得られる。除去半減期は 3～4 分と短い。作用持続時間は 1～10 分である。血中のチオール化合物などの還元物質により非酵素的に代謝され、シアンを遊離する。シアンの大部分は肝臓のロダナーゼにより硫黄供与体と反応して、毒性の低いチオシアンになる。シアンの一部は赤血球内に移行し、毒性の低いシアノメトヘモグロビンになる。

2) 適応

- (1) 術中異常高血圧
- (2) 低血圧麻酔の導入
- (3) (特殊な病態として) 褐色細胞腫の際にみられる高血圧クリーゼ、解離性大動脈瘤での血圧管理

3) 用法

通常の投与量は 0.25～0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ である。投与開始前の血圧や年齢、基礎疾患などを考慮して開始速度を決定する。その後血圧変化に応じて投与量を調節する。通常は 0.5～2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の投与量で血圧調節は可能である。シアン中毒の危険もあり、最高投与量は 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ とする。

本邦で開発されたニトロプルシドナトリウム注射剤は、光分解に対して抵抗性であるという利点を持っている⁴⁾。

4) 注意点

- (1) 基本的注意点 ◆著明な低血圧とシアン中毒の発生に注意する。
- (2) 禁忌
- ① Leber 視神経萎縮症やタバコ弱視患者 ◆ロダナーゼが欠損していることがあるので、禁忌である⁵⁾。
- ② 肝不全、腎不全患者 ◆シアン中毒を起こす危険が大きいことに留意する必要がある。
- (3) 副作用 ◆シアン中毒がある。総投与量が多くなれば、シアン中毒を起こす可能性がある⁶⁾。8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 以上の投与量⁷⁾あるいは総投与量が 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を超えた場合には⁸⁾シアン中毒を起こす可能性が示唆される。
- シアンがチオシアンになるためには硫黄が必要である。低栄養、利尿薬の使用、手術などで硫黄の体内蓄積量が少なくなっている場合には、シアン中毒が起こりやすい⁹⁾。
- 総投与量が多くなった場合には、常にシアン中毒の可能性を考慮しておく必要がある。十分に血圧が低下しがなくなった場合にはシアン中毒を疑う。シアン中毒が起こると、ミトコンドリアにおける内呼吸が障害される。そのために嫌気性代謝が起こり、代謝性アシドーシスが起る。細胞での酸素消費が障害され酸素が消費されないために、混合静脈血酸素飽和度は上昇する。
- シアン中毒が疑われる場合は、投与を中止し、100%酸素による人工呼吸を施行する。亜硝酸アミルの吸入を行う。チオ硫酸ナトリウ

ム 150~200 mg/kg を 15 分かけて静注する。

投与中止後に投与前よりも血圧が上昇するリバウンド現象をきたすことがある。

- (4) 高齢者 ◆ 高齢者では血圧が下降しやすいので注意する必要がある。高血圧の既往があり降圧薬を服用している場合は特に注意が必要である。
- (5) 妊婦 ◆ 妊娠中毒症患者では高血圧がみられる。強い血管収縮によるものであり、循環血液量は減少している。子宮胎盤循環を通過して胎児に移行する。胎児の低血圧やシアン中毒を起こす危険がある。ただし、通常の投与量では胎児のシアン中毒は起こらない。乳汁に移行するので、妊婦での使用はできるだけ短時間にする。
- (6) 小児 ◆ 小児での使用は十分に注意する必要がある。血圧のコントロールには、成人より多い 1~2 μg/kg/min の量が投与される。投与量が多くなり、シアン中毒が発生しやすいので早期発見のため、パルスオキシメータで酸素飽和度を厳重にモニタリングする必要がある。

5) 参考文献

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

- 1) Friederich JA, Butterworth JF : Sodium nitroprusside : twenty years and counting. *Anesth Analg* 1995 ; 81 : 152-162
- 2) Tinker JH, Michenfelder JD : Sodium nitroprusside : pharmacology, toxicity and therapeutics. *Anesthesiology* 1976 ; 45 : 340-354
- 3) Chen RYZ, Matteo RS, Fan F-C, et al : Resetting of baroreceptor sensitivity after induced hypotension. *Anesthesiology* 1982 ; 56 : 29-35
- 4) 東 俊晴, 弓削孟文 : MR7S1 の抗光分解能. *麻酔と蘇生* 1996 ; 32 : 327-330
- 5) Cohn JN, Burke LP : Nitroprusside. *Ann Intern Med* 1979 ; 91 : 752-757
- 6) Vesey CJ, Cole PV, Simpson PJ, et al : Cyanide and thiocyanate concentrations following sodium nitroprusside infusion in man. *Br J Anaesth* 1976 ; 49 : 419-424
- 7) Michenfelder JD, Tinker JH : Cyanide toxicity and thiosulfate protection during chronic administration of sodium nitroprusside in the dog : correlation with a human case. *Anesthesiology* 1977 ; 47 : 441-448
- 8) Aitken D, West D, Smith F, et al : Cyanide toxicity following nitroprusside induced hypotension. *Can Anaesth Soc J* 1975 ; 22 : 553-560
- 9) Ivankovich AD, Braverman B, Stephens TS, et al : Sodium thiosulfate disposition in humans : relation to sodium nitroprusside toxicity. *Anesthesiology* 1983 ; 58 : 11-17

ニフェジピン nifedipine

1) 薬理作用

- (1) 作用機序◆選択的カルシウム拮抗薬であり、膜電位依存性 L 型カルシウムチャネルを介した血管平滑筋および心筋細胞内への Ca^{2+} の流入を特異的に遮断し、筋原線維 ATPase の活性化を阻害することで、筋収縮を抑制する。
- (2) 薬効◆主として冠動脈や抵抗血管である全身細動脈の血管平滑筋を弛緩させることで血管抵抗を低下させ、心筋酸素需給バランスを改善する作用と抗高血圧作用を示す。他のカルシウム拮抗薬に比し、血管拡張作用が最も強く、房室伝導抑制作用や心筋収縮力抑制作用は弱い。
- (3) 薬物動態◆5 mg の経口投与後の最高血中濃度は 67 ng/mL、10 mg では 132 ng/mL で最高血中濃度到達時間は 1 時間である。血中消失半減期は α 相で 54 分、 β 相で 62 分である。

2) 適応

- (1) 本態性高血圧症、腎性高血圧症
- (2) 狭心症◆以前は、適応外であったが、手術時の異常高血圧の救急処置に使用されてきた¹⁾。また、手術時の異常高血圧時以外にも高血圧脳症、妊娠高血圧症候群時の高血圧などの救急処置として長い間広く用いられている^{2,3)}。しかし、ニフェジピン舌下投与よりも静注薬の有効性が示されている⁴⁾。したがって、現時点では手術時の異常高血圧の救急処置に適応のある他の薬物が使用可能であり、本薬を用いる必然性はない。使用時には本薬の特徴等を理解し、慎重に投与する必要がある。

3) 使用法

通常の用法は経口投与である。従来は速効性を期待する場合はカプセルをかみ砕いた後、口中に含むか飲み込ませることもできた。しかし、2002 年 9 月の添付文書の改訂により「速効性を期待した本薬の舌下投与（カプセルをかみ砕いた後、口中に含むかまたは飲み込ませること）は過度の降圧や反射性頻脈をきたすことがあるので用いないこと。」と使用上の注意が強調された。このため他に適切な薬物がある場合は本薬の速効性を期待した使用は適応がないと考えられる。カプセルの投与経路により血中濃度は変化し、かみ砕いた後飲み込んだ場合に最も血中濃度は早く上昇し（高血圧症における有効血中濃度は 12 ng/mL であり、10 分後にはこの濃度を超している）、経口投与での血中濃度の上昇は遅延するが、最高血中濃度は最も高くなる⁵⁾。口腔粘膜からの吸収は少なく、消化管で多くが吸収される。カプセル内容物を舌下または鼻腔内に投与すると血中濃度が速やかに上昇したとする報告もある⁶⁾が、投与方法による血中濃度の上昇、効果発現には異なった結果がみられている⁷⁾。いずれの投与方法でも注意深く血圧の変動を観察する必要がある。

4) 注意点

- (1) 重要な基本的注意点◆本薬は、米国 FDA は過度の低血圧や脳虚血を起こす可能性があり、検討が不十分であるので高血圧の救急治療法と認めず、使用を中止すべきであるという報告もある⁸⁾。使用に際しては注意深く慎重に行い、目的の降圧レベルに達し、副作用のないことを常に確認する必要がある。過度の血圧低下を起こし、ショック症状や一過性の意識障害、脳梗塞があらわれることがあるので注意する。使用法で述べたように速効性を期待する舌下投与は用いないのが望ましい。
- (2) 禁忌
- ①急性心筋梗塞の患者◆急性心筋梗塞、不安定狭心症に対して本薬の速効製剤（除放剤を除く）を使用していた群では病態や症状が悪化し、非心臓死を含む全死亡のリスク比が上昇することが示された⁹⁾ので、1996 年 7 月より急性心筋梗塞患者への投与が禁忌となった。
 - ②心原性ショックの患者
 - ③妊婦または妊娠している可能性のある婦人
 - ④本薬に対して過敏症の既往歴のある患者
- (3) 慎重投与
- ①不安定狭心症患者
 - ②血圧が低い狭心症患者◆過度の血圧低下、反射性頻脈により症状が悪化する可能性があるため注意する。
 - ③鬱血性心不全患者◆症状が悪化することがあるので注意が必要である。
 - ④腎機能障害患者◆過度の血圧低下による腎機能の悪化の可能性がある。
 - ⑤透析中の患者◆循環血液量の減少により過度の血圧低下が生じる可能性があり、少量から始める。
 - ⑥肝硬変患者◆最大血中濃度と生物学利用率が上昇することがあり、少量より投与を開始する。
 - ⑦カルシウム拮抗薬の投与を急に中止した場合は症状が悪化した報告があるので注意する。
- (4) 相互作用◆本薬はおもにチトクローム P-450 3A4 (CYP3A4) により代謝される。

①グレープフルーツジュースとの同時服用で本薬の血中濃度が上昇した報告があるので注意する。

②ジゴキシンと併用するとジゴキシンの血中濃度が上昇するので注意する。

(5) 副作用

①血管拡張に伴う副作用は治療効果と重なるので注意し、判断する。

②まれであるが重大な副作用である紅皮症(剥奪性皮膚炎)と無顆粒球症の発現に注意し、適切な処置を行う。

(6) 高齢者◆高齢者では過度の低血圧により脳梗塞が生じる危険性があるので少量から投与を開始する。高齢者の高血圧患者では、本薬を服用した群での生存率が他の降圧薬服用群の生存率に比し、低かったという報告がある¹⁰⁾。

(7) 妊婦◆妊娠、授乳中の患者には、動物実験での催奇形性が報告されているので投与しない。

5) 参考文献

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

- 1) Adler AG, Leahy JJ, Cressman MD : Management of perioperative hypertension using sublingual nifedipine : experience in elderly patients undergoing eye surgery. Arch Intern Med 1986 ; 146 : 1927-1930 (II-c)
- 2) Garcia JY Jr, Vidt DG : Current management of hypertensive emergencies. Drugs 1987 ; 34 : 263-278 (III)
- 3) Gifford RW Jr : Management of hypertensive crises. J Am Med Assoc 1991 ; 266 : 829-835 (III)
- 4) Manzur-Verastegui S, Mandeville PB, Gordillo-Moscoso A, et al : Efficacy of nitroglycerine infusion versus sublingual nifedipine in severe pre-eclampsia : a randomized, triple-blind, controlled trial. Clin Exp Pharmacol Physiol 2008 ; 35 : 580-585 (I)
- 5) McAllister RG Jr : Kinetics and dynamics of nifedipine after oral and sublingual doses. Am J Med 1986 ; 81(Suppl 6A) : 2-5 (III)
- 6) Kubota R, Komiyama T, Shimada H : Evaluation of the method for nifedipine administration for a rapid onset of clinical effect : a clinical study in normal volunteers. Yakugaku Zasshi 2001 ; 121 : 355-364 (II-c)
- 7) van Harten J, Burggraaf K, Danhof M, et al : Negligible sublingual absorption of nifedipine. Lancet 1987 ; 2 : 1363-1365 (II-c)
- 8) Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, et al : Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? J Am Med Assoc 1996 ; 276 : 1328-1331 (III)
- 9) Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV : Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation 1995 ; 92 : 1326-1331 (II-b)
- 10) Pahor M, Guralnik JM, Corti MC, et al : Long-term survival and use of antihypertensive medications in older persons. J Am Geriatr Soc 1995 ; 43 : 1191-1197 (II-b)

ノルアドレナリン noradrenaline (別名: ノルエピネフリン norepinephrine)

1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆内因性カテコラミンであり、交感神経節後線維や副腎髄質でドパミンから合成される。 β_1 刺激により陽性変力作用と陽性変時作用を示す。末梢の α_1 受容体に働く強力な末梢血管収縮薬である。

カテコラミンはアドレナリン受容体($\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$)と結合して種々の生理作用を示す。心筋に存在する β 受容体の大部分は β_1 受容体であり、心筋収縮増強作用(陽性変力作用)、心筋弛緩速度増加、心拍数増加、刺激伝導速度増加を発揮する。一方、血管平滑筋に存在する β_2 受容体刺激は末梢血管拡張作用を示す。血管平滑筋に存在する α_1 受容体刺激は、血管収縮を示し、心筋 α_1 受容体刺激では軽度の収縮性の増強を示す¹⁾。

(2) 薬効 ◆心血管系への作用を有する。

① α_1 アドレナリン受容体、心臓の β_1 アドレナリン受容体に直接作用する。容量血管、抵抗血管を収縮させる。末梢血管抵抗は増大し、収縮期・拡張期圧が上昇する。心拍出量は末梢血管抵抗、左室機能、頸動脈洞あるいは大動脈の圧受容体反射に依存して増加または減少する。肝腎などの腹部臓器、皮膚、骨格筋の血流は減少する²⁾。

②心臓の β_1 アドレナリン受容体への作用はアドレナリンとほぼ同等である。心筋の収縮力は増強し、脈拍は増加する。しかし、血圧上昇に伴う圧受容体反射により、結果的には徐脈になる。徐脈のために心拍出量は増加しない。徐脈はアトロピンで拮抗できる。

③血圧上昇により二次的に冠血管は拡張し、冠血管への β_2 刺激により冠血流は通常増加する³⁾。心筋梗塞による低血圧では、血圧を上昇させ心筋の酸素供給が高くなり、梗塞範囲が減少する可能性もあるが、心仕事量ならびに心筋酸素消費量の増大により梗塞範囲が拡大する可能性もある。

④心筋の感受性を亢進させるので、ジギタリス製剤、揮発性吸入麻酔薬、急性心筋梗塞などで心筋の興奮性が亢進しているときは心室性不整脈が起こりやすい。

⑤通常は腎血管と腸管の血管を収縮させるが、敗血症では腎血流量と尿量を増加させる²⁾。

⑥気管支や末梢血管の β_2 アドレナリン受容体への作用は弱い。

⑦代謝への作用 ◆アドレナリンより代謝への影響は少ない。しかし、肝臓での糖生成を増加させ、組織での糖の取り込みを抑制し、インスリン分泌を抑制するので高血糖になる。血漿乳酸値は上昇する。

(3) 薬物動態

①静注での効果発現は非常に早い。作用は一過性で、血圧上昇作用は注入中止 1~2 分以内に消失する。皮下投与では血管収縮作用のために血中への吸収は遅い。

②緊急時には静注すべきである。経口投与は無効である。

③ノルアドレナリンはカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ、モノアミンオキシダーゼにより速やかに代謝・不活化され、尿中に排泄される。

2) 適応

(1) 各種疾患に伴う急性低血圧またはショックの補助治療^{1,2)}

①種々のショック(心筋梗塞、敗血症、アナフィラキシー)あるいは循環血液量低下を伴う急性低血圧、麻酔時の急性低血圧などで、原因に対する治療に反応しない血圧低下に対し、昇圧目的で使用される。収縮期血圧 70 mmHg 以下のような重篤な低血圧時でドパミン、フェニレフリンなどの昇圧薬に反応しない場合は有用であるかもしれない。強度の末梢血管収縮が起こっているときは有効でなく、逆効果であることがある。低容量性のショックの場合は比較的禁忌である。敗血症性ショックではドパミンとの組み合わせ、あるいは単独の投与が体血圧上昇と心拍出量増加に有効である(敗血症性ショックの第 1 選択の昇圧薬として認められている)⁴⁾。

②心筋梗塞、人工心肺後の低血圧に対し注意深い投与は有用である。

③脊髄くも膜下麻酔による低血圧に対し、輸液の負荷後に使用されることがある。全身麻酔中での使用は不整脈が起こることがある。

(2) 局所麻酔薬の作用延長 ◆局所麻酔薬に添加すると、局所麻酔薬の血管内吸収を抑制し、作用持続時間を延長し、局所麻酔薬の血中濃度の上昇を抑制し、局所麻酔薬中毒の危険性を低下させる可能性がある。

3) 用法

(1) 点滴静注 ◆必要最少有効量を短時間投与する。

①成人 ◆通常 0.01~0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ であるが、さらに高用量が必要なこともある。血圧を経時的に測定し、適宜調節する。適切な血圧を維持後に、漸減し、中止する。

②小児 ◆小児の心肺蘇生後の低血圧では 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ から開始し、目標とする血圧が得られるまで漸増する(最高 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)ことが勧められる。

(2) 皮下注 ◆成人では 1 回 0.1~1 mg を皮下注する。年齢、症状により適宜増減する。

4) 注意点

(1) 重要な基本的注意

- ①ショック治療の原則は気道確保、輸液および心拍出量の増加と昇圧である。ショック時の循環動態は原因および病期により異なるので、昇圧薬の選択と使用時期には十分注意する。本薬は血圧下降に対する応急処置薬として用いる薬物であり、輸血または輸液に代わるものではない。
- ②過度の昇圧反応を起こし、肺水腫、不整脈、心停止が起こることがあるので、過量投与に注意する。
- ③静注する場合には、血圧の異常な上昇をきたさないよう慎重に投与する。
- ④過度の血圧上昇を生じた場合には、 α 遮断薬（フェントラミン等）を使用する。
- ⑤血管外に漏出した場合、局所の壊死が起こることがある。

(2) 禁忌・慎重投与 ◆ α アドレナリン作動薬は心筋の感受性を亢進させ、不整脈の閾値を低下させる。その作用は他の薬物との相互作用により増強される⁵⁾。

- ①ハロゲン含有吸入麻酔薬投与中の患者 ◆手術中に術野の出血予防目的で局所に使用されることがある。揮発性吸入麻酔薬は心筋のカテコラミンに対する感受性を亢進させ、心室性不整脈、心室細動を起こす危険性が增大する。ハロタンが心筋のカテコラミンへの感受性を最も亢進させる。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。しかし、セボフルラン、イソフルランによる全身麻酔中に本薬を併用したときの不整脈の報告が散見されるので、希釈濃度、投与速度、総投与量に留意し慎重に投与する。
- ②他のカテコラミン製剤投与中の患者 ◆不整脈、心停止が起こることがあるので、蘇生等の緊急時以外には併用しない。

《原則禁忌》

- ①コカイン中毒 ◆コカインは中枢作用、交感神経刺激作用を有するので、本薬の作用が増強し、症状が悪化する可能性がある。
- ②心室性頻拍 ◆心拍出量、脳血流等が減少し、症状が悪化する可能性がある。

《慎重投与》

- ①高血圧、動脈硬化症、甲状腺機能亢進症、高齢者
- ②心疾患、徐脈のある患者

(3) 相互作用 ◆次の薬物との併用により本薬の作用が増強され、血圧が異常に上昇することがあるので注意する。

- ①モノアミンオキシダーゼ阻害薬 ◆代謝阻害により、本薬の濃度が上昇するためと考えられる。
- ②三環系抗鬱薬（イミプラミン、アミトリプチリン等） ◆これらの薬物がアドレナリン作動性神経終末でのノルアドレナリンの再取り込みを阻害し、シナプスでのカテコラミン濃度を上昇させるためと考えられている。
- ③分娩促進薬（オキントシン、エルゴタミン製剤） ◆これらの薬物の平滑筋収縮作用により、血圧上昇作用が増強すると考えられている。
- ④抗ヒスタミン薬（クロルフェニラミン等） ◆抗ヒスタミン薬によりヒスタミンの毛細血管拡張が抑制され、血圧上昇作用が増強すると考えられている。
- ⑤甲状腺製剤（チロキシン等） ◆心筋虚血発作が起こることがあるので慎重に投与する。甲状腺ホルモンは、心筋の β 受容体数を増加させ、カテコラミン感受性が增大すると考えられている。
- ⑥スピロラクトン ◆本薬の血管反応性を低下させることがある。スピロラクトンにより動脈血管平滑筋内のナトリウムが減少し、内因性昇圧物質、交感神経刺激に対する血管反応が低下すると考えられている。

(4) 副作用

- ①循環器 ◆徐脈、心悸亢進、胸内苦悶、血圧異常上昇、呼吸困難
- ②精神神経系 ◆頭痛、眩暈、不安、振戦
- ③消化器 ◆嘔気、嘔吐
- ④その他 ◆羞明、悪寒、鳥肌

(5) 高齢者 ◆高齢者では原則的に禁忌とされる高血圧、動脈硬化症、重症不整脈など合併症があることが多く、過度の昇圧反応が起こる可能性があるため、慎重に投与する。

(6) 妊婦 ◆妊婦には投与しない。子宮動脈の収縮により胎児仮死が起こることがある。

(7) 小児 ◆体血管抵抗の低下した敗血症性ショック、脊髄ショック、アナフィラキシーショック、蘇生後の血圧安定化のために0.1~2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で、尿量と代謝性アシドーシスの程度を注意深く監視しながら投与する。

5) 参考文献

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

- 1) 日本循環器学会：急性心不全ガイドライン（2006年改訂版）、2006、pp25-26（Ⅲ）
- 2) AHA：2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 2005；112：Suppl IV78-IV83（Ⅲ）
- 3) Sun D, Huang A, Mital S, et al：Norepinephrine elicits β_2 -receptor-mediated dilation of isolated human coronary arterioles.

Circulation 2002 ; 106 : 550-555 (II-c)	1
4) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al : Surviving sepsis campaign : international guidelines for management pf severe sepsis and septic shock : 2008. Int Care Med 2008 ; 34 : 17-60 (III)	2
5) Kulier AH, Tumer LA, Vodanovic S, et al : Multiple agents potentiate α_1 -adrenoceptor-induced conduction depression in canine cardiac Purkinje fibers. Anesthesiology 2000 ; 92 : 1713-1721 (実験動物)	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

1) 薬理作用

(1) 作用機序

- ① 抗利尿ホルモン (ADH) であり, 視床下部で合成され, 下垂体後葉の神経終末に貯蔵されている。血漿浸透圧の上昇, 血液量の減少で分泌が促進される。7 回膜貫通型受容体 (G 蛋白質共役受容体) に属する, V1a (V1), V1b (V3), V2 受容体の存在が知られている。V1a (V1) 受容体は心筋, 血管平滑筋, 腸管平滑筋などに分布し, ホスホリパーゼ C の活性化を介して細胞内 Ca 貯蔵部位からの Ca 放出を増加させ, 血管収縮, 血圧上昇, 腸管蠕動運動促進作用を示す。
- ② V2 受容体は腎集合管 (遠位尿細管) にあり, 3 量体 G 蛋白質である Gs 蛋白質, アデニル酸シクラーゼを介して細胞内 cAMP 系を活性化し, 水チャネルであるアクアポリン 2 を管腔側細胞膜へ移動させる。膜の水透過性が高まり, 水の再吸収が促進され尿量が減少する (抗利尿作用)。V1b (V3) 受容体は下垂体前葉にあり, 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモンによる ACTH 分泌を増強させる。バソプレシンの合成・分泌障害により中枢性尿崩症が, 作用減弱により腎性尿崩症が生ずる。
- ③ ショックの遷延や心停止では, 細胞内に乳酸が蓄積し, ATP 依存性の K チャネルが開くので, カテコラミンの刺激があっても Ca が流入できなくなり, 血管拡張, 血圧低下を生じるが, バソプレシンは直接的に血管平滑筋の ATP 依存性の K チャネルを不活化し, 一酸化窒素や心房性ナトリウム利尿ペプチドにより誘導された cGMP の増加抑制, 誘導型一酸化窒素合成酵素の合成抑制などにより昇圧効果を発揮する。

(2) 薬効

- ① 抗利尿作用◆遠位尿細管での水の再吸収を促進することにより, 抗利尿作用を発揮する。
- ② 腸管平滑筋に対する作用◆腸管平滑筋に直接作用し, 収縮させる。
- ③ 止血作用◆腹部内臓の細動脈を収縮させ, 門脈血流を減少させることで, 一時的に門脈圧が低下し, 門脈圧亢進による食道静脈瘤からの出血時に止血作用を発揮する。
- ④ 昇圧作用◆血管平滑筋に直接作用し, 収縮させる。

2) 適 応

- (1) 下垂体性尿崩症
- (2) 下垂体性または腎性尿崩症の鑑別診断
- (3) 腸内ガスの除去 (鼓腸, 胆嚢撮影の前処置, 腎盂撮影の前処置)
- (4) 食道静脈瘤出血の緊急処置
- (5) 救急医療における適応
- (6) 血管拡張性ショック, 敗血症性ショック

3) 使用法

- (1) 下垂体性尿崩症◆通常, 成人には 1 回 2~10 単位を, 必要に応じて, 1 日 2~3 回皮下注または筋注する。
- (2) 下垂体または腎性尿崩症の鑑別診断◆通常, 成人には 5~10 単位を皮下注または筋注するか, 0.1 単位を静注し, その後尿量の減少が著しく, かつ尿比重が 1.010 以上に上昇すれば, バソプレシン反応性尿崩症が考えられる。
- (3) 腸内ガスの除去 (鼓腸, 胆嚢撮影の前処置, 腎盂撮影の前処置)◆通常, 成人には 5~10 単位を皮下注または筋注する。
- (4) 食道静脈瘤出血の緊急処置◆通常, 成人には 20 単位を, 5%ブドウ糖液など 100~200 mL に混和し, 0.1~0.4 単位/min の注入速度で持続静注する。
- (5) 救急医療における適応^{1,2)}◆心肺蘇生時, 初回または 2 回目のアドレナリンの代わりに 40 単位を静注する³⁾。
- (6) 血管拡張性ショック⁴⁾, 敗血症性ショック⁵⁾◆ノルアドレナリンで十分な昇圧効果が得られない場合, ノルアドレナリン投与下に 0.03 単位/min の注入速度で持続静注する⁶⁾。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ① ショック等の反応を予測するため, 十分な問診をすること。
- ② 食道静脈瘤出血の緊急処置に用いる場合は, 頻回に臨床検査 (心電図検査, 血圧測定, 尿量測定等) を行うなど, 患者の状態を観察しながら, 慎重に投与すること。異常が認められた場合には, 減量, 休薬等の適切な措置を講ずること。
- ③ 食道静脈瘤破裂による出血の患者は, 肝機能に異常があるので, 本薬の投与により肝血流量がさらに減少し, 不可逆性肝不全になることがある。

(2) 禁忌

- ① 本薬の成分に対しアナフィラキシーまたは過敏症の既往歴のある患者
- ② 冠動脈硬化症(心筋梗塞症, 狭心症等)の患者◆心筋虚血を延長させることがある⁷⁾.
- ③ 急速な細胞外水分の増加が危険となるような病態(心不全, 喘息, 妊娠中毒症, 片頭痛, 癲癇等)のある患者◆水中毒を起こすことにより, それらの病態を悪化させることがある.
- ④ 血中窒素貯留のある慢性腎炎の患者◆水分貯留を起こすことにより, 血中窒素の排泄が抑制されることがある.

(3) 副作用

① 重大な副作用

- a) ショック◆ショックが起こることがあるので, このような場合には投与を中止する.
- b) 横紋筋融解症⁸⁾◆筋肉痛, 脱力感, クレアチンキナーゼの上昇, 血中および尿中ミオグロビン上昇を特徴とし, 急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症が起こることがあるので注意する.
- c) 心不全, 心拍動停止◆心不全, 心拍動停止が起こることがあるので, このような場合には減量または休薬等の適切な処置を行う.
- d) 精神錯乱, 昏睡◆精神錯乱, 昏睡が起こることがある.
- e) 水中毒◆水中毒が起こることがあるので, このような場合には患者の状態を観察しながら減量または中止する.
- f) 中枢性神経障害◆本薬により, 重篤な低ナトリウム血症に至った場合, 本薬の投与を急に中止するとナトリウム値が急速に上昇し, 中心性橋脚脱髄症⁹⁾(不可逆性の中枢性神経障害)を引き起こすことがあるので, 徐々に減量し, ナトリウム値を緩徐に上昇させるなど, その補正速度に十分注意する.
- g) 無尿◆無尿が起こることがある.
- h) 心室頻拍◆心室頻拍(torsades de pointes)が起こったとの報告がある.

② その他の副作用

- a) 過敏症◆発疹, 蕁麻疹, 潮紅があらわれた場合は中止すること.
- b) 循環器◆心筋虚血, 心室性期外収縮, 冠動脈攣縮, 血管攣縮, 胸痛, 徐脈, 不整脈, 動悸, 体温低下, 血圧上昇
- c) 呼吸器◆気管支攣縮, 呼吸困難, 喘鳴
- d) 精神神経系◆頭痛, 眩暈, 失神, 不安, 嗜眠, 振戦
- e) 消化器◆嘔気・嘔吐, 下痢, 腹痛, 排便切迫, おくび, 鼓腸, 腹鳴, 腸管痙攣.
- f) 子宮◆子宮収縮, 月経過多
- g) その他◆乏尿, 衰弱, 脱力感, 体重増加, 皮膚蒼白, 皮膚壊死¹⁰⁾, 悪寒, 発熱, 発汗

5) 参考文献

- (本ガイドラインにおいて, 文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している: I: ランダム化比較試験, II-a: 非ランダム化比較試験, II-b: コホート研究または症例対照研究, II-c: 時系列研究または非対照実験研究, III: 権威者の意見, 記述疫学)
- 1) Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, et al: A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 2004; 350: 105-113 (I)
 - 2) Gueugniaud PY, David JS, Chanzy E, et al: Vasopressin and epinephrine vs. epinephrine alone in cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 2008; 359: 21-30 (I)
 - 3) Miano TA, Crouch MA: Evolving role of vasopressin in the treatment of cardiac arrest. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 828-839(III)
 - 4) Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, et al: Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 2003; 107: 2313-2319 (I)
 - 5) Russell JA, Walley KR, Singer J, et al: Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358: 877-887 (I)
 - 6) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al: Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327 (III)
 - 7) Novella S, Martínez AC, Pagán RM, et al: Plasma levels and vascular effects of vasopressin in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 69-76 (II-c)
 - 8) Pierce ST, Nickl N: Rhabdomyolysis associated with the use of intravenous vasopressin. *Am J Gastroenterol.* 1993; 88: 424-427 (症例報告)
 - 9) Gutenstein M: Osmotic myelinolysis syndrome after treatment of severe deamino arginine vasopressin-associated hyponatremia: pitfalls in emergency medicine. *Emerg Med Australas* 2007; 19: 68-70 (症例報告)
 - 10) Dünser MW, Mayr AJ, Tür A, et al: Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: incidence and risk factors. *Crit Care Med* 2003; 31: 1394-1398 (症例報告)

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

●IX 産科麻酔薬の「ヒドララジン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序¹⁾

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

(2) 薬効

① 降圧作用

- a) 収縮期圧より拡張期圧をより低下させる。
- b) 冠動脈や静脈平滑筋の拡張作用は弱い。皮膚や筋肉の血管への作用も弱い。
- c) 肺血管抵抗を低下させるが、それ以上に心拍出量が増加するので、肺動脈圧は軽度上昇する。この反応は個人差が大きい。
- d) 腎・脳血流量は、血管抵抗の減少に伴い、変化しないか増加する^{2,3)}。

- ② 心拍数、心収縮力増強作用、体液貯留⁴⁾ ◆心拍数、心収縮力、血漿レニン活性を増加させ、体液の貯留が起こる。このことで本薬による降圧作用が減弱する。心刺激作用は α_2 刺激薬またはβ遮断薬または節遮断薬により抑制される。

(3) 薬物動態

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

2) 適応

安静および食事療法の無効な妊娠高血圧症候群の降圧薬として用いられる^{7,8)}。本邦では母児への安全性が経験的に知られている本薬が用いられるが、血圧コントロールが不十分な症例ではCa拮抗薬(妊婦には禁忌薬もある)へと切り替えられている⁹⁾。

(1) 本態性高血圧および妊娠に関連した高血圧 ◆経口剤のみ保険適応である。

- ① 本態性高血圧等 ◆効果の予測が難しく、作用が遷延することがあるので、妊娠関連以外の高血圧症および高血圧性緊急症で最初に用いられる薬物とはされていない^{5,6)}。
- ② 慢性腎不全に伴う高血圧などで、他の薬物による降圧が不十分なときに用いられる⁵⁾。

(2) 高血圧性緊急症(子癇、高血圧性脳症等) ◆注射剤(筋注・静注)のみ保険適応である。

- ① 妊娠に関連した高血圧および子癇 ◆妊娠中の投与でもおおむね安全とされ⁶⁾、子宮筋を弛緩せず、子宮血流を保つ⁶⁾ので、妊娠に関連した重症高血圧の治療に用いられてきたが¹⁰⁾、ニフェジピン、ラベタロール等と比較したメタアナリシスでは必ずしも優位性はない¹¹⁾。
- ② 頭痛、嘔気、嘔吐などの副作用が、妊娠中毒症の悪化の症状と似ているので、不必要な帝王切開術が増加する危険性もある⁶⁾。しかし、本邦では他の降圧薬の多くが妊婦に対して禁忌とされている¹²⁾。

(3) 慢性心不全 ◆慢性心不全に保険適応はない。

添付文書では、鬱血性心不全の患者には慎重投与となっている。成書においてもレニン・アンギオテンシン系を活性化することなどから心不全を誘発する薬物の1つに分類されている⁶⁾。しかし、ヒドララジンとイソソルビドとの併用が心不全の合併症と死亡率を減少させたことから^{6,13)}、欧米のガイドラインでは、種々の原因によりアンジオテンシン変換酵素阻害薬を用いることのできない患者の生命予後の改善を目的として硝酸イソソルビドとヒドララジンの併用が推奨されている¹⁴⁾。日本の「慢性心不全治療ガイドライン(2005年改訂

版)』¹⁴⁾において、高血圧、腎不全、糖尿病を伴う心不全では、Class II (容認されるが有用性はまだ不確実で異論もありうる)に分類されている。

3) 使用法

(1) 高血圧

- ①経口投与方法◆成人に対し、最初は、1日30～40mgを3～4回に分割投与し、血圧をみながら漸増する。維持量は各個人により異なるが、1回20～50mg、1日30～200mgである。なお、年齢、症状により適宜増減する。
 - ②筋注および静注法◆添付文書には、「通常成人1回20mgを筋肉内または徐々に静注する。年齢、症状により適宜増減する。」と記載されているが、これは1968年の承認時の用法・用量であり、現在では点滴静注で使用されている。初回5～10mgを徐々に静注、必要なら20～30分間隔で血圧、心拍数をモニターしながら繰り返し投与する。点滴静注では初回200～300μg/min、維持投与は個々に決定する。注射用水、生理食塩液または5%ソルビトール溶液に溶解する。
 - ③周術期の使用法◆初回投与量を3mg程度の少量にするのがよいとする報告がある⁵⁾。追加投与は、必要に応じ20～60分ごとに行う³⁾が、作用の遷延、急激な血圧の低下に注意を要する⁵⁾。
 - ④妊娠に関連した重症高血圧◆1回5mgを1～2分かけて静注し、必要に応じ20～30分ごとに5～10mgを追加投与する。投与総量は20mgまでとする⁶⁾。妊産婦・胎児の合併症には母体の低血圧に起因するものがあるので投与開始当初は15分ごとに血圧を測定するなど注意すべきである^{6,8)}。厳密な血圧測定の下で降圧の目標は、収縮期圧140～150mmHg、拡張期圧90～100mmHgとし、平均動脈圧の低下は20%以内にとどめ、急激な血圧低下を避ける。降圧薬初回投与時や増量時は血圧の変動により胎児仮死を惹起させる可能性があるため、ノンストレステストにより胎児状態を把握する。本邦の「心疾患患者の妊娠・出産の適応、管理に関するガイドライン」には、静注のみ有効と記載されている¹²⁾。
 - ⑤その他◆利尿薬およびβ遮断薬などの脈拍数を減少される薬物との併用が通常必要とされるが^{1,6)}、相互作用に注意を要する。妊婦への使用に関しては適応症・禁忌事項を確認する。
- (2) 鬱血性心不全◆初回は1回10～25mgを1日3～4回投与する。投与量は個々の反応に応じて調整する。目標投与量は1回75mgを1日4回である。平均維持量は1日200～400mg(50～100mgを6時間ごと)である⁶⁾。単独では長期的な改善が見込めないため、硝酸イソソルビド等と併用する⁶⁾。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

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

(2) 禁忌

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

(3) 副作用

① 重大な副作用

- a) SLE 様症状(発熱, 紅斑, 関節痛, 胸部痛等)
- b) 鬱血性心不全, 狭心症発作誘発
- c) 麻痺性イレウス
- d) 呼吸困難
- e) 急性腎不全
- f) 溶血性貧血, 汎血球減少
- g) 多発性神経炎
- h) 血管炎

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

③ その他の副作用

- a) 血液◆ヘモグロビン減少, 赤血球減少, 白血球減少, 顆粒球減少, 血小板減少, 紫斑, LE細胞陽性, 好酸球増多
- b) 肝臓◆黄疸等の肝障害, 肝脾腫
- c) 精神神経系◆頭痛, 眠気, 不安, 抑鬱, 眩暈, 倦怠感, 末梢神経障害(知覚異常等), 神経過敏, 振戦, 興奮, 幻覚
- d) 循環器◆頻脈, 心悸亢進, 心電図異常, 起立性低血圧, 胸内苦悶, 逆説的血圧上昇
- e) 消化器◆嘔気・嘔吐, 食欲不振, 下痢, 口渇, 便秘
- f) 眼◆流涙, 結膜炎, 眼球突出
- g) 泌尿器◆排尿困難, 糸球体腎炎
- h) 過敏症◆発疹, 発熱
- i) その他◆顔面潮紅, 鼻閉, 筋肉痛, リンパ節腫, 関節痛, 浮腫, 体重減少

(4) 高齢者◆高齢者では一般に, 過度の降圧は好ましくない(脳梗塞等が起こることがある)ので, 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。

(5) 妊婦◆本薬は経胎盤的に胎児に移行する³⁾。

- ① 催奇形性◆妊娠中に起こる高血圧に広く用いられているが, マウスで催奇形作用が報告されているので, 妊娠初期には注意して使用すべきである。
- ② 胎児への移行◆経胎盤的に胎児に移行し, 新生児に血小板減少等を起こした報告がある⁴⁾。
- ③ 母乳への移行◆ヒト母乳中へ移行するので本薬投与中は授乳を避けさせること。ただし, American Academy of Pediatrics では授乳中の投与は可能としている。使用前に母親に説明をしておく。児に影響が起こった報告はない²⁾。

5) 参考文献

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

- 1) Hardman JG, Limbird LE: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed. New York, McGraw-Hill Co, 2001, pp885-887
- 2) American Academy of Pediatrics Committee on Drugs: Transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 2001; 108: 776-789
- 3) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: Drugs in Pregnancy and Lactation, 8th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2008, p875-877
- 4) Widerlöv E, Karlman I, Storsäter J: Hydralazine-induced neonatal thrombocytopenia. N Engl J Med 1980; 303: 1235 (II-c)
- 5) Varon J, Marik PE: Perioperative hypertension management. Vasc Health Risk Manag 2008; 4: 615-627
- 6) Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA, et al: Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. 8th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp19-17, 19-57, 21-24, 32-21, 46-20
- 7) 産婦人科研修の必修知識 2007. 社団法人日本産婦人科学会, 2007, pp183-190
- 8) Datta S (ed): Anesthetic and Obstetric Management of High-Risk Pregnancy, 3rd ed. Springer, 2004, p284
- 9) 関 博之: 妊娠高血圧症候群の降圧治療. 血圧 2006; 13: 883-887
- 10) Rey E, LeLorier J, Burgess E, et al: Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy. Can Med Assoc J 1997; 157: 1245-1254
- 11) Magee LA, Cham C, Waterman EJ, et al: Hypertension in pregnancy: meta-analysis. Br Med J 2003; 327: 955-960
- 12) 2003-2004 年度合同研究班報告 心疾患患者の妊娠・出産の適応, 管理に関するガイドライン. Circ J 2005; 69(Suppl. IV): 1329-1342
- 13) Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al: Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med 2004; 351: 2049-2571 (I)
- 14) 2004 年度合同研究班報告: 慢性心不全治療ガイドライン(2005年改訂版)(http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2005_matsuzaki_h.pdf)

1) 薬理作用

(1) 作用機序

①抗不整脈作用◆ヒダントイン誘導体で、 Na^+ チャネル遮断薬として抗不整脈作用がある。作用機序は、 Na^+ 電流を抑制して、活動電位が減少し、伝導速度が低下し、自動能が抑制されることである¹⁾。 K^+ チャネルへの作用はなく、活動電位持続時間が短縮する Vaughan-Williams 分類 (1975) の I b 群に属する。フェニトインは Na^+ チャネルが不活性化された状態で結合し、 Na^+ チャネルのブロックからの回復を示す時定数 τ_{recovery} は 0.2 秒 (I b 群 < 1 秒) と速い。 Na^+ チャネル遮断薬では、刺激頻度が増すと Na^+ チャネルから解離せずに、結合量が増してブロックが増強する頻度依存性ブロックが起こる²⁾。心筋では脱分極中の Ca^{2+} 取り込みが低下し、セカンドメッセンジャー (cAMP, GMP) を抑制する。また Cl^- のコンダクタンスを増加させて過分極とすることで、不応期が延長し、心室の自動能の抑制と活動電位の短縮が起こる³⁾。

②抗癲癇作用◆ McLean と Macdonald はマウスの神経性細胞でフェニトインとカルバマゼピンが、電位依存性 Na^+ チャネルの不活性化ゲート側に作用することで、不活性化状態からの回復が遅れ、刺激による神経細胞の異常な発火の連続を抑制することを報告した⁴⁾。治療域の濃度では、効果は Na^+ チャネルに限定的で、GABA や前シナプスのグルタミン酸分泌に影響しない。治療域より 5~10 倍の濃度では、自発的活動が低下し、GABA に対する反応が増強される⁵⁾。

(2) 薬効

①抗不整脈作用◆ Vaughan-Williams 分類後の Sicilian Gambit (1994) ではリストから外れた。日本では抗不整脈薬として認可されていない。速い頻度の Na^+ チャネルの興奮に対して有効なので、抗癲癇薬としておもに使用されている。

②抗癲癇作用◆間代性痙攣と部分発作に有効である。意識消失発作には無効である。

③鎮痛補助作用◆癌性疼痛、三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛などの体位により誘発されない電撃痛に対し有効とされている。

(3) 薬物動態◆約 90% が蛋白 (おもにアルブミン) に結合する。非結合のフェニトインが効果を発現するので、アルブミンが減少する病態では効果が増強する。肝のチトクローム P450 (CYP) の、おもに CYP2C9/10 と一部 CYP2C19 で代謝され、大部分がグルクロン酸抱合される。125 mg または 250 mg の 1 回静注での半減期は約 10 時間で、尿中排泄率は 82.4~93.0% である⁶⁾。フェニトインの排泄は、治療域の血中濃度 (10~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$) ですでにゼロ次速度式に従い、一定量しか排泄されない。このため飽和後は、投与量のわずかな増加で血中濃度が大きく上昇するので、血中濃度の測定が望ましい⁵⁾。

2) 適応

(1) 不整脈◆本邦では保険適応外である。

①先天性 QT 延長症候群で発生頻度が 3 番目に多い LQT3 は、 Na^+ チャネルの SCN5A 遺伝子の異常による Na^+ チャネル不活性化障害が原因で、内向き電流の増加により再分極が遅れて活動電位持続時間が延長 (QT 延長) する。 β 遮断薬が第 1 選択とされているが、Schwartz ら⁷⁾ と Priori ら⁸⁾ は Na^+ チャネルを抑制して活動電位持続時間を短縮する I b 群薬も有効だと報告している。 β 遮断薬と I b 群抗不整脈薬の併用も認められている。

②ジギタリス中毒には、ジゴキシンの anti digoxin Fab (antibody fragments) が有効だが、本邦にはまだ輸入されていない。ジギタリス中毒の不整脈では、房室ブロックを伴う心房性頻拍、非発作性接合部頻拍、心室頻拍などが起こるが、Bhatia はフェニトイン 100 mg を 5 分間かけて静注し、改善するまで計 1000 mg 投与するのが有効としている⁹⁾。

③心不全時の心室性期外収縮に対して、最近ではアミロダロンが投与されているが、 Na^+ チャネルへの結合時間が短い I b 群薬は、陰性変力作用が弱いので使用されている。

(2) 痙攣発作 (強直間代発作、焦点発作)

(3) 精神運動発作

(4) 自律神経発作

3) 用法

(1) 注射薬◆ 3.5~5 mg/kg を静注し、必要に応じて追加投与する。急速大量注入は徐脈、刺激伝導障害、血圧低下、心停止、呼吸停止の報告があり、1 分間に 50 mg を超えない速度で注射する。

注射薬は、水に難溶性のため、ポリエチレングリコール、エタノールを加え pH 約 12 と高く、ナトリウム塩の形で可溶化している。浸透圧比は約 29 (生理食塩液に対する比) と高く、静注時に血管痛がある。注射薬は静注のみ可能で、筋注、皮下注、動脈内注射は組織障害を起こす。pH が低下すると結晶が析出するので他剤とは配合できないが、生理食塩液、注射用水による 4 倍希釈までであれば、希釈後 1 時間まで外観変化はない⁶⁾。

4) 注意点

- (1) 基本的注意点 ◆抗不整脈薬としては本邦では認可されておらず、有効な適応症例も限られる。I b 群の抗不整脈薬としては、リドカイン、メキシレチンがあり、フェニトインは 2 次選択薬と考えられる。投与後には血清アルブミン濃度の影響と併用薬物による酵素誘導および阻害も考慮して、血中フェニトイン濃度を測定する必要がある。
- (2) 禁忌
- ①フェニトイン製剤の成分またはヒダントイン系化合物に対して過敏症の患者
 - ②洞性徐脈、高度の刺激伝導障害のある患者 ◆心停止を起こすことがある。Randazzo らは 65 歳の男性で、フェニトイン静注後に約 12 秒間の完全房室ブロックから心室停止となり、その後 6 秒間の 2:1 房室ブロックから洞調律へ回復した症例を報告している¹⁰⁾。
- (3) 副作用 ◆眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等の出現は、過量(血中濃度 20 µg/mL 以上)を示唆するので投与を中止する。
- (4) 高齢者 ◆心停止、呼吸停止が起こりやすい。1 分間に 25 mg を超えない速度で投与する。Aloul らは 81 歳の男性で、アルツハイマー型認知症と癲癇のためフェニトインを内服し、血中濃度が 22 µg/mL と高値になり、心電図上で Brugada パターンを呈したが、24 時間後に血中濃度が 12 µg/mL へ低下すると心電図所見が正常化したことを報告している。血中濃度が高値の患者で心電図の必要性を述べている¹¹⁾。
- (5) 妊婦 ◆他の抗痙攣薬との併用で催奇形性が示唆されているが、フェニトインの単剤投与では有意な関係はない。胎盤移行があり、臍帯血/母体血中濃度比は 0.97±0.04 で、母体血清/母乳中濃度比は 0.18±0.05 の報告がある⁶⁾。FDA では妊娠中の患者への I b 群の抗不整脈薬投与に関して、リドカインはカテゴリー B で有効性の根拠がなく、メキシレチンはカテゴリー C でリスクを除外できないとしている。フェニトインはカテゴリー D で胎児に対する危険性を認めて、投与による母子への優位性がある場合のみ投与するとしている¹²⁾。

5) 参考文献

- (本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している:I:ランダム化比較試験, II-a:非ランダム化比較試験, II-b:コホート研究または症例対照研究, II-c:時系列研究または非対照実験研究, III:権威者の意見, 記述疫学)
- 1) 大江 透: 不整脈 ベッドサイド診断から非薬物治療まで, 医学書院, 2007, pp120-134 (III)
 - 2) Roden DM: Antiarrhythmic Drugs. In Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds; Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed., New York, McGraw-Hill, 2005, pp 899-932 (III)
 - 3) Donnelly AJ, Cunningham FE, Baughman VL: Anesthesiology & Critical Care Drug Handbook 4th ed. Cleveland, Lexi-Comp, 2001, pp 665-670 (III)
 - 4) McLean MJ, Macdonald RL: Carbamazepine and 10,11-epoxycarbamazepine produce use- and voltage-dependent limitation of rapidly firing action potentials of mouse central neurons in cell culture. J Pharmacol Exp Ther 1986; 236: 727-738 (II-c, 動物実験)
 - 5) McNamara JO: Antiarrhythmic Drugs. In Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds; Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed., New York, McGraw-Hill, 2005, pp 899-932 (III)
 - 6) 医薬品インタビューフォーム: 大日本住友製薬株式会社 抗けいれん剤アレピアチン注 250mg, 2008 (III)
 - 7) Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, et al: Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na⁺ channel blockade and to increases in heart rate: implications for gene-specific therapy. Circulation 1995; 92: 3381-3386 (II-b)
 - 8) Priori SG, Napolitano C, Cantu F, et al: Differential response to Na⁺ channel blockade, beta-adrenergic stimulation, and rapid pacing in a cellular model mimicking the SCN5A and HERG defects present in the long QT syndrome. Circ Res 1996; 78: 1018-1022 (II-c, 動物実験)
 - 9) Bhatia SJS: Digitalis toxicity-turning over new leaf?-medical staff conference. West J Med 1986; 145: 74-82 (III)
 - 10) Randazzo DN, Ciccone A, Schweitzer P, et al: Complete atrioventricular block with ventricular asystole following infusion of intravenous phenytoin. J Electrocardiol 1995; 28: 157-159 (III, 症例報告)
 - 11) Aloul BA, Adabag AS, Houghland MA, et al: Brugada pattern electrocardiogram associated with supratherapeutic phenytoin levels and the risk of sudden death. Pacing Clin Electrophysiol 2007; 30: 713-715 (III, 症例報告)
 - 12) Joglar JA, Page RL: Treatment of cardiac arrhythmias during pregnancy. Drug Saf 1999; 20: 85-94 (III)

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

●IX 産科麻酔薬の「フェニレフリン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

- (1) 作用機序◆アドレナリン類似の構造を持つ選択的 α_1 刺激薬である。受容体を介した直接作用がほとんどであるが、ノルアドレナリン放出を介した間接作用もわずかにある。中枢神経に対する作用はほとんどない。心臓、気管、末梢血管の β 受容体にはほとんど作用しない。
- (2) 薬効
 - ①交感神経刺激により末梢血管抵抗が増大し、拡張期血圧と収縮期血圧をともに上昇させる。腎臓、脾臓、皮下、四肢の血流量を低下させるが、冠血流量を増加させる。肺血管を収縮させ、肺動脈圧を上昇させる。
 - ②心臓に対する作用には圧受容体反射を介する心拍数減少があるが、まれに心筋の被刺激性を亢進させて不整脈を起こす。後負荷が増加するので心拍出量を低下させ、心仕事量を増加させる。
 - ③脊髄くも膜下麻酔後の血圧低下に対する投与で、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧は上昇するが、心拍出量、心拍数は低下する¹⁾。
- (3) 薬物動態◆モノアミンオキシダーゼ(MAO)により代謝される。カテコール-O-メチル基転移酵素では代謝されないので、作用時間はアドレナリンよりも長い。静注した場合、即効性であり、作用時間は5~10分である。

2) 適応

- (1) 低血圧時の昇圧◆末梢血管収縮による昇圧効果を期待して投与される。頻脈や頻脈性不整脈に忍容性の低い患者に対する昇圧薬として有用である。脊髄くも膜下麻酔や硬膜外麻酔の影響で心拍出量は保たれているが血圧の低い場合や、冠動脈疾患、大動脈弁狭窄症で頻脈を起こさせずに冠動脈灌流を増加させたい場合が、よい適応である。心拍数が低下するので、高度の徐脈となったときにはアトロピンで拮抗する。血圧上昇の力価はアドレナリンの約1/5である。
- (2) 肺血管収縮◆低酸素性肺血管収縮を増強し、成人呼吸促拍症候群の PaO_2 を改善することがある²⁾。
- (3) 発作性上室性頻脈◆心拍数減少を期待して、発作性上室性頻拍の治療に用いられることがある。
- (4) 鼻・咽頭粘膜局所の血管収縮◆経鼻挿管の前処置として、出血予防の目的で局所的に用いられる。
- (5) 脊髄くも膜下麻酔の効果延長◆局所麻酔薬の作用時間延長を目的として、脊髄くも膜下腔に局所麻酔薬とともに投与する。
- (6) 散瞳◆眼科処置の際、散瞳を目的として用いられる。

3) 使用法

- (1) 低血圧時の昇圧◆40~100 μg を単回静注する。10~20 $\mu\text{g}/\text{min}$ で開始し、その後持続静注で使用する。2~5mgを皮下注または筋注する方法もあるが、即効性、調節性に欠ける。
- (2) 発作性上室性頻脈◆上室頻拍の心拍数を減ずる目的で、最大1mgまで静注する。低血圧を伴う場合が適応であり、後述の注意すべき病態を合併する場合には他の薬物(ベラパミル、アデノシンなど)を考慮する。
- (3) 鼻・咽頭粘膜局所の血管収縮◆0.25~1%の溶液として局所塗布する。初回投与量として0.5mgを超えてはいけない。25kgまでの小児では、初回投与量として20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を超えてはいけない。
- (4) 脊髄くも膜下麻酔の効果延長◆5mgを局所麻酔薬とともに投与する。テトラカイン³⁾、リドカインの作用を延長させるが、プリピカインではその効果は少ない⁴⁾。硬膜外麻酔では、アドレナリンほど局所麻酔薬の最高血中濃度を低下させないので、添加する意義はない。
- (5) 点眼◆散瞳を目的として、5%溶液が用いられる。通常、1~2滴(2~4mg)を点眼するか、1回1滴を3~5分おきに2回点眼する。小児、老人では2.5%溶液が推奨される。

4) 注意点

- (1) 基本的注意点
 - ①注意すべき病態◆アドレナリン作動薬であり、高血圧症、動脈硬化症、冠不全や心不全などの心疾患、糖尿病、甲状腺機能亢進症の患者では注意する。前立腺肥大症があると尿閉をきたすことがある。脊髄くも膜下腔への投与では、脊髄、馬尾神経の虚血をきたす可能性がある。
 - ②臓器血流
 - a)局所麻酔時の冠灌流圧維持に用いられる。しかし、胸部硬膜外麻酔後の1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の単回静注により左心機能が抑制されたという報告⁵⁾や、冠動脈病変を有する場合には冠血流が損なわれたとの報告⁶⁾もあり、虚血性心疾患を有する症例への投与は細心の注意を要する。
 - b)人工心肺中の患者への投与では、脳血流量、脳酸素消費量は変化しない⁷⁾。
 - c)肺血管収縮作用を有する50~200 $\mu\text{g}/\text{min}$ の静注で、低酸素性肺血管収縮を増強するので、急性呼吸促拍症候群における

肺酸化能を改善する²⁾。

③点眼◆点眼後の全身への影響はまれであるが、異常高血圧、徐脈などが報告されている。狭心症を有する症例では、心筋虚血、不整脈、心筋梗塞をきたす可能性がある。

点眼による散瞳は5～6時間持続する。この間、自動車の運転など危険を伴う作業への従事は禁止する。

④薬物相互作用

a) MAO阻害薬は本薬の代謝を阻害するので体内蓄積による作用増強があらわれ、異常高血圧をきたすことがある。MAO阻害薬で治療中または治療後3週間以内の患者では慎重に投与する。

b) 三環系抗鬱薬（イミプラミン、アミトリプチリンなど）はカテコラミン類の神経終末への再取り込みを抑制するので、受容体の交感神経興奮性アミンの濃度が増加する。したがって、三環系抗鬱薬服用者では本薬の作用が増強され、異常高血圧をきたすことがある。

c) オキシトシン、エルゴタミンは末梢血管収縮作用を示すが、併用により相乗的に作用し、異常高血圧をきたすことがある。

d) β 遮断薬存在下では、心拍数減少が増強する。アトロピン存在下では、反射性徐脈が遮断されるとともに、昇圧効果が増強される。

(2) 禁忌◆心室性頻拍のある症例では頻拍を悪化させる可能性がある。閉塞隅角緑内障などの眼圧上昇の素因のある症例での点眼は、原則として禁忌である。

(3) 副作用◆血圧の異常上昇には α 遮断薬（フェントラミンなど）で対処する。徐脈にはアトロピンで対処する。血管外に漏出すると壊死が起こることがあるので、局所に α 遮断薬を投与して対処する。

(4) 小児◆小児には、濃度を薄めて使用する。

5) 参考文献

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

- 1) Brooke FR, Butterworth JF, Kitzman DW, et al : Treatment of hypotension after hyperbaric tetracaine spinal anesthesia : a randomized, double-blind, cross-over comparison of phenylephrine and epinephrine. *Anesthesiology* 1997 ; 86 : 797-805 (I)
- 2) Doering EB, Hanson CW-III, Reily DJ, et al : Improvement in oxygenation by phenylephrine and nitric oxide in patients with adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1997 ; 87 : 18-25 (II-b)
- 3) Caldwell C, Nielsen C, Baltz T, et al : Comparison of high-dose epinephrine and phenylephrine in spinal anesthesia with tetracaine. *Anesthesiology* 1985 ; 62 : 804-807 (I)
- 4) Chambers WA, Littlewood DG, Scott DB : Spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine : effect of added vasoconstrictors. *Anesth Analg* 1982 ; 61 ; 49-52 (I)
- 5) Goertz AW, Seeling W, Heinrich H, et al : Effect of phenylephrine bolus administration on left ventricular function during high thoracic and lumbar epidural anesthesia combined with general anesthesia. *Anesth Analg* 1993 ; 76 : 541-545 (II-a)
- 6) Antonopoulos A, Nikolopoulos D, Georgiou EK, et al : Blood pressure elevation after phenylephrine infusion may adversely affect myocardial perfusion in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2002 ; 84 ; 201-209 (I)
- 7) Rogers AT, Stump DA, Gravlee GP, et al : Response of cerebral blood flow to phenylephrine infusion during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1988 ; 69 : 547-551 (II-b)

フェントラミンメシル酸塩 phentolamine mesilate (別名:メシル酸フェントラミン)

1) 薬理作用

(1) 作用機序

- ① α 受容体遮断作用 ◆イミダゾリン誘導体で、短時間作用性で競合的非選択的 α_1 および α_2 受容体遮断作用を有する。 α_1 と α_2 受容体との親和性は同程度である。
- ② 血管平滑筋に対する直接拡張作用
- ③ ノルアドレナリンの遊離促進 ◆交感神経節前 α_2 受容体遮断と、一部は、低血圧に伴う圧受容体反応を介した交感神経の緊張による。
- ④ その他 ◆セロトニン受容体拮抗、ヒスタミン遊離作用、血管平滑筋のカリウムチャネル遮断作用¹⁾

(2) 薬効

- ① 正常人および高血圧患者で動・静脈血管床が拡張し、体血管抵抗と血圧は低下し、心臓への静脈還流は低下する。ノルアドレナリンおよびアドレナリンの昇圧作用にも拮抗する。

- ② 心収縮力増強、心拍数増加

- (3) 薬物動態 ◆体内からの排泄は速やかで、投与 2~4 時間後には血中濃度は最高時の 15% に減少する。静注後は大部分が代謝され、13% が未変化のまま尿中に排泄される。主要な尿中代謝物は *p*-tolyl 基が酸化された *p*-carboxyphenyl 体である^{2,3)}

2) 適 応

(1) 褐色細胞腫(成人・小児)

- ① 手術前・手術中の血圧調整

- ② 褐色細胞腫の診断(フェントラミン試験) ◆褐色細胞腫の診断では、まず尿中または血漿中のカテコラミン等の測定を行い、これらの検査により褐色細胞腫が診断されれば、フェントラミン試験の必要はない。

(2) その他(国外)

- ① ノルアドレナリン、ドパミンの血管外漏出による皮膚壊死の改善⁴⁾

- ② 高血圧緊急症⁵⁾ ◆クロニジン中断、あるいはモノアミンオキシダーゼ阻害薬服用下のチラミン含有食物摂取による場合。しかし、有効性と安全性について他の薬物と比較した成績はない。

- ③ 心不全時の後負荷軽減⁶⁾

- ④ 褐色細胞腫における腸蠕動低下⁵⁾ ◆過剰なカテコラミンによる腸蠕動低下に対し使用される場合がある。

- ⑤ 交感神経依存性疼痛、複合性局所疼痛症候群(CRPS)の診断⁷⁾

- ⑥ コカイン関連性急性冠症候群の治療⁸⁾

3) 使用法

静注の場合、10 mg/mL に希釈し、1~5 分かけて投与する。

- (1) 褐色細胞腫の手術前・手術中の血圧調整 ◆血圧を監視し、褐色細胞腫の術前や、麻酔導入、気管挿管や腫瘍摘出操作時の異常高血圧に対し、成人には 1~5 mg、小児には 1 mg を静注し、必要であれば繰り返す。年齢、症状により適宜増減する。単回投与では 15 分以内で効果は消失する。

- (2) 褐色細胞腫の診断(フェントラミン試験) ◆鎮静薬、鎮痛薬等すべての投薬を、フェントラミン試験の少なくとも 24 時間前に、できれば 48~72 時間前に中止する。降圧薬が投与されている場合には、投与前の血圧値に戻ってから実施する。成人には 5 mg を静注または筋注する。小児への静注では 1 mg を、筋注では 3 mg を投与する。本試験を正常血圧の患者で実施することは意味がない。実際の手技は以下のようにする。

- ① 仰臥位、安静にし、血圧を安定させる。

- ② 静脈を穿刺し、穿刺による血圧の変化の消失後に、本薬を投与する。

- ③ 本薬静注後に、直ちに血圧の測定を開始し、最初の 3 分間は 30 秒毎、次の 7 分間は 60 秒毎に血圧を測定する。

- ④ 筋注の場合には静注の場合に準じて実施し、投与後の血圧測定は、5 分毎に、45 分間行う。

- ⑤ 判定 ◆収縮期血圧 35 mmHg 以上、拡張期血圧 25 mmHg 以上の血圧が低下し、かつ血圧低下が静注後では 2 分以内、筋注後では 20 分以内に最大となった場合は、褐色細胞腫が示唆される。本試験はかなり確実なスクリーニング法であるが、偽陽性(特に尿毒症や、鎮静薬等の投薬を受けている患者の場合)または偽陰性(特に発作性血圧上昇型の患者の場合)を示すことがある。

- (3) ノルアドレナリン、ドパミンの血管外漏出による皮膚壊死の改善 ◆生理食塩液で 1 mg/mL に希釈し、1~5 mL を漏出した領域に皮下注する。新生児でのドパミンの血管外漏出でも効果があったとする報告がある⁴⁾。

- (4) 交感神経依存性疼痛の診断⁷⁾ ◆血圧、脈拍数、心電図を監視しつつ視覚アナログ尺度等で疼痛を評価しながら、状態が安定するまで待つ。最初に生理食塩液を投与後、本薬を 3~8 分間隔で 1 mg から 10 mg まで増量する。50% 以上の疼痛の軽減があれば交

感神経依存性の要素があると判定する。

(5) 心不全時の後負荷軽減⁶⁾◆ 3μg/kg/min から開始し、適宜調整する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ① 本剤を使用しているも、手術中の褐色細胞腫摘出操作時には異常高血圧や過剰な心刺激が起こることがある。この場合には、 β_1 遮断薬を緩徐に静注する。
- ② 過剰な末梢血管拡張にはノルアドレナリンを点滴静注する。両下肢の挙上や輸液も同時に行う。
- ③ ノルアドレナリンより本薬の作用時間が短いので、適切な調整が必要である。
- ④ アドレナリンは本薬投与下では血圧をさらに低下させる危険性があるので昇圧薬として使用してはならない。
- ⑤ 相互作用◆ ニトログリセリンなど他の降圧薬の作用を増強することがある。
- ⑥ 慎重投与
 - a) 胃炎、消化性潰瘍のある患者◆ 副交感神経刺激様作用およびヒスタミン遊離作用により、症状が悪化することがある。
 - b) 腎障害患者◆ おもに腎排泄のため、作用が増強することがある。

(2) 禁忌

- ① 本薬および類似薬、サルファ剤に対し過敏症のある患者
- ② 心筋梗塞、狭心症等の冠動脈疾患のある患者◆ シナプス前での α_2 受容体遮断作用によるノルアドレナリン遊離増加および血管拡張作用による反射性頻脈により、症状悪化がある。
- ③ 低血圧のある患者◆ 低血圧をさらに悪化させることがある。
- ④ 亜硫酸塩に過敏症の患者◆ 添加物のピロ亜硫酸ナトリウムにより、急性喘息発作等の過敏反応を誘発することがある。

(3) 副作用

- ① 重大な副作用と対策
 - a) 低血圧◆ ノルアドレナリンを持続静注する。昇圧薬の使用時に不整脈が発現することがあるので心電図をモニターする。両下肢挙上や血漿増量の投与なども同時に行うが、アドレナリンを使用してはならない。
 - b) 頻脈、過剰な心刺激、高血圧発作◆ β 遮断薬を静注する。
 - c) 不整脈◆ 各不整脈に対応した治療を行う。
 - d) 狭心症、心筋梗塞
 - e) 脳血管攣縮、脳梗塞
 - f) 眩暈、脱力感、鼻閉、起立性低血圧、腹痛、嘔気・嘔吐、下痢、消化性潰瘍の悪化
 - g) 低血糖◆ 効果がみられるまでブドウ糖を静注する。

5) 参考文献

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

- 1) McPherson GA : Current trends in the study of potassium channel openers. *Gen Pharmacol* 1993 ; 24 : 275-281 (III)
- 2) de Bros F, Wolshin EM : Determination of phentolamine in blood and urine by high performance liquid chromatography. *Anal Chem* 1978 ; 50 : 521-525 (III)
- 3) Godbillon J, Carnis G : Determination of the major metabolite of phentolamine in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1981 ; 222 : 61-66 (III)
- 4) Subhani M, Sridhar S, DeCristofaro JD : Phentolamine use in a neonate for the prevention of dermal necrosis caused by dopamine : a case report. *J Perinatol* 2001 ; 21 : 324-326 (症例報告)
- 5) Hoffman BB, Lefkowitz RJ : Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds) ; *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp215-268 (III)
- 6) Henning RJ, Shubin H, Weil MH : Afterload reduction with phentolamine in patients with acute pulmonary edema. *Am J Med* 1977 ; 63 : 568-573 (II-b)
- 7) Raja SN, Treede RD, Davis KD, et al : Systemic alpha-adrenergic blockade with phentolamine : a diagnostic test for sympathetically maintained pain. *Anesthesiology* 1991 ; 74 : 691-698 (II-b)
- 8) Chan GM, Sharma R, Price D, et al : Phentolamine therapy for cocaine-association acute coronary syndrome (CAACS). *J Med Toxicol* 2006 ; 2 : 108-111. (症例報告)

1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆ Vaughan-Williams 分類の Ic 群である。Na チャネルを遮断して Na の細胞内への急速流入を遅らせるが、活動電位持続時間はあまり変化させない。抗不整脈薬の中でもその効果が最も強いが、副作用も強い¹⁻³⁾。
- (2) 薬効 ◆ 不整脈患者に本薬を投与した場合、洞周期、洞結節回復時間に影響せず、H-V 伝導を遅延させ、心室筋の有効不応期を延長させる。逆行性副伝導路を抑制し、房室伝導系の有効不応期を延長する。本薬の発作性心房細動・粗動、心室性期外収縮を対象とした多施設二重盲検比較試験で、本薬の有用性が認められた。
- これまでの臨床試験で、本薬が延命率を改善したとの成績がないので、症候性の患者であったとしても軽症の心室性不整脈患者に対しては本薬が一般的に危険であることを考慮する。最近、神経障害性疼痛の鎮痛補助薬としての有用性が報告されている⁴⁻⁶⁾。
- (3) 薬物動態 ◆ 消化管からの吸収は良好であり、血漿中濃度は投与後 2~3 時間で最高値に達し、半減期約 11 時間で消失する。血漿中濃度はほぼ投与量に比例して上昇する。不整脈患者でもほぼ同様の薬物動態を示す。本薬の主代謝経路は肝臓による、メタ位の O-脱アルキル化とその代謝物のグルクロン酸抱合である。他にピペリジン環の酸化ラクタム生成がある。O-脱アルキル化反応には主として P450 分子種の CYP2D6 が関与している。未変化体の尿中排泄率は 24 時間以内に投与量の約 30% である。

2) 適 応

現在、頻脈性不整脈のみが保険適応である。癌性疼痛での神経障害性疼痛ならびに帯状疱疹後神経痛のような、オピオイドで痛みが軽減しがたい神経障害性疼痛の補助薬としての報告がある。

- (1) 頻脈性不整脈 ◆ 症候性の発作性心房細動・粗動、発作性上室性頻拍、心室頻拍、重症の心室性期外収縮などの頻脈性不整脈で緊急治療を要する不整脈が適応とされる。心室性の頻脈性不整脈に対する第 1 選択薬としては、Ib 群であるメキシレチン、リドカインなどがある^{1,2)}。不整脈は、緊急時には静注できるリドカインを使用して、経口薬であるメキシレチンで治療を継続するのが一般的である。Ib 群で効果が不十分なときに、フレカイニドを使用する。静注薬、経口薬がある。フレカイニドは頻脈性不整脈作用に対する効果は強力であるが、循環抑制も強い³⁾。
- (2) 癌性疼痛での神経障害性疼痛
- (3) 帯状疱疹後神経痛

3) 使用法

- (1) 注射剤 ◆ 通常、成人には 1 回 1.0~2.0 mg/kg を必要に応じてブドウ糖液で希釈し、血圧および心電図監視下に 10 分間かけて静注する。総投与量は 1 回 150 mg までとする。本薬の投与により効果を認めたものの、その後再発した場合には、初回用量が最大用量 2.0 mg/kg (体重 75 kg 以上の場合には 150 mg) の半量以下の場合を除き、再投与しない。再投与する際も 1 日総投与量として 2.0 mg/kg (体重 75 kg 以上の場合には 150 mg) を超えてはいけない。
- (2) 錠 剤 ◆ 成人には 1 日 100mg から開始し、効果が不十分な場合は 200mg まで増量し、1 日 2 回に分けて経口投与する。年齢、症状により適宜減量する。

4) 注意点

- (1) 禁 忌
- ① 鬱血性心不全のある患者
 - ② 高度の房室ブロック、高度の洞房ブロックのある患者
 - ③ 心筋梗塞後の無症候性の心室性期外収縮あるいは非持続型心室頻拍のある患者
 - ④ 妊婦または妊娠している可能性のある婦人
 - ⑤ リトナビルを投与中の患者
 - ⑥ チオリダジンを投与中の患者
- (2) 副作用
- ① 心不全、徐脈、房室ブロック、洞停止、血圧低下などの循環抑制作用や催不整脈作用に注意が必要であり、とくに循環器の基礎疾患がある場合には注意が必要である。したがって、心不全、房室ブロック合併、心筋梗塞急性期などは相対的禁忌と考えられる。心電図や血中濃度の測定が必要なこともある。
 - ② 抗不整脈薬は、その薬理機序から過量投与や血中濃度の上昇により不整脈を引き起こす危険性を必ず有しており、抗不整脈効果のみならず安全性の面からも慎重な使用が要求される。
- (3) 妊婦、授乳婦
- ① 本薬は CYP2D6 の基質であり、QT 間隔の延長、心室性不整脈 (torsades de pointes を含む) 等の重篤な心血管系の副作用

が起ることがあるので、妊婦には禁忌である。

②ラットにおいて催奇形性が認められているので、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。

③授乳婦への投与は避け、やむを得ず投与する場合は授乳を避ける。ヒトでは乳汁中への移行が報告されている。

5) 参考文献

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

- 1) Malik R, Ellenbogen KA, Stambler BS, et al : Flecainide : its value and danger. Heart Dis Stroke 1994 ; 3 : 85-91 (II-c)
- 2) Lucas WJ, Maccioli GA, Mueller RA : Advances in oral anti-arrhythmic therapy : implications for the anaesthetist. Can J Anaesth 1990 ; 37 : 94-101 (II-c)
- 3) Kreeger RW, Hammill SC : New antiarrhythmic drugs : tocainide, mexiletine, flecainide, encainide, and amiodarone. Mayo Clin Proc 1987 ; 62 : 1033-1050 (II-c)
- 4) Ichimata M, Ikebe H, Yoshitake S, et al : Analgesic effects of flecainide on postherpetic neuralgia. Int J Clin Pharmacol Res 2001 ; 21 : 15-19 (症例報告)
- 5) Chong SF, Bretscher ME, Mailliard JA, et al : Pilot study evaluating local anesthetics administered systemically for treatment of pain in patients with advanced cancer. J Pain Symptom Manage 1997 ; 13 : 112-117 (症例報告)
- 6) Dunlop R, Davies RJ, Hockley J, et al : Analgesic effects of oral flecainide. Lancet 1988 ; 1 : 420-421 (II-c)
- 7) 一万田正彦, 山本一嗣, 水谷明男, 他 : 帯状疱疹後痛に対するフレカイニドの鎮痛効果. ペインクリニック 2000 ; 21 : 879-883 (症例報告)
- 8) Sinnott C, Edmonds P, Cropley I, et al : Flecainide in cancer nerve pain. Lancet 1991 ; 337 : 1347 (II-c)

プロカインアミド塩酸塩 procainamide hydrochloride (別名：塩酸プロカインアミド)

1) 薬理作用 ^{1,2)}

- (1) 作用機序 ◆ナトリウムチャネル遮断薬で活動電位の持続時間を延長させる。筋細胞膜を通るナトリウム電流を抑制して心筋各部の興奮性(異所性自動能)および刺激伝導性を抑制し、被刺激性を低下させて、刺激生成異常による各種不整脈に対して抑制作用を示す。Vaughan-Williams 分類の Ia に分類される。
- (2) 薬効 ◆多くの頻脈性不整脈に有効である。α 受容体遮断効果による血圧低下、陰性変力作用には注意が必要である。
- (3) 薬物動態 ◆経口投与後の吸収は良好で、生物学的利用能は 75~90% である。有効血漿中濃度は 4~10 μg/mL、血漿蛋白結合率は 15% である。肝臓で一部が本薬と同等の抗不整脈作用を持つ活性代謝物 N-アセチルプロカインアミドとなり、両者とも腎より排泄される。血中濃度消失半減期は、腎機能正常者で約 3 時間と短い、腎機能障害患者では延長する。血液透析による除去率は約 30% である。

2) 適応

頻脈性不整脈に幅広い適応がある。

- (1) 錠剤 ◆期外収縮(上室性、心室性)、急性心筋梗塞における心室性不整脈の予防、心房細動(新鮮および陳旧性)、発作性頻拍(上室性、心室性)の治療および予防、発作性心房細動の予防、電気ショック療法との併用およびその後の洞調律の維持、手術および麻酔に伴う不整脈の予防
- (2) 注射薬 ◆期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍(上室性、心室性)、心房細動(新鮮および陳旧性)、心房粗動、手術および麻酔に伴う不整脈

3) 用法

- (1) 錠剤 ◆1 回 0.25~0.5 g を 3~6 時間ごとに内服する。
- (2) 注射薬 ◆通常、緊急時に用いる。
 - ① 静注 ◆成人で 0.2~1 g を 50~100 mg/min の速度で投与し、正常洞調律に復した場合は、中毒症状が出現した場合、あるいは総量が 1,000 mg に達した場合には中止する。
 - ② 筋注 ◆成人で 1 回 0.5 g を 4~6 時間ごとに行う。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ① 頻回患者の状態を観察(注射の場合は持続的に心電図を監視)し、心電図異常(PQ 延長, QRS 幅増大, QT 延長, 徐脈など)や血圧低下などが認められた場合は減量または中止し、必要であれば体外ペースティングや除細動を行う。
- ② 鬱血性心不全または基礎心疾患(心筋梗塞, 弁膜症, 心筋症など)を有し心不全をきたす可能性がある患者では、心室頻拍, 心室細動が発現する危険性が高い。
- ③ 本薬により心房細動や心房粗動から洞調律に回復したとき、塞栓が起こることがある。その可能性が予測される場合(塞栓の既往や一過性脳虚血発作などの症状があるもの)には抗凝固薬の併用を考慮する。

(2) 禁忌

- ① 刺激伝導障害のある患者 ◆房室ブロック, 洞房ブロック, 脚ブロックなど; 刺激伝導抑制作用によりこれらの障害がさらに悪化することがある
- ② 重篤な鬱血性心不全 ◆心室頻拍, 心室細動などの不整脈が発現または増悪する危険性がきわめて高い。
- ③ モキシフロキサシン, バルデナフィル, アミオダロン注射薬を投与中の患者 ◆ Torsades de pointes を含む心室性頻拍, QT 延長の危険性がある^{3,4)}。2007 年に添付文書で新たに追記された。
- ④ 重症筋無力症の患者 ◆筋力低下が増悪することがある。
- ⑤ 本薬の成分に対し過敏症の既往がある患者

(3) 慎重投与

- ① 鬱血性心不全の患者
- ② 心筋梗塞, 弁膜症, 心筋症など基礎心疾患のある患者
- ③ 低血圧の患者 ◆血圧下降が発現することがある。
- ④ 重篤な肝・腎機能障害のある患者 ◆血中濃度の高値が持続することがある。
- ⑤ 気管支喘息の患者 ◆症状が悪化することがある。
- ⑥ 血清カリウム低下のある患者 ◆催不整脈作用が発現しやすい。

(4) 相互作用

- ①作用増強◆本薬の代謝阻害または本薬および活性代謝物 (*N*-アセチルプロカインアミド) の腎クリアランス低下などの相互作用のために、併用に注意を要する薬物には、アミオダロン経口剤、 β 受容体遮断薬、シメチジン、サルファ剤などがある。
- ②ジギタリスとの併用は差し支えないが、ジギタリス中毒による房室ブロックに注意する。

(5) 副作用⁵⁻⁹⁾

①重大な副作用

- a) 心室頻拍, 心室粗動, 心室細動, 心不全 (心電図上 QRS 幅の異常な増大や期外収縮の増加, 心筋収縮力低下による血圧低下)
- b) 全身性エリテマトーデス (SLE) 様症状 (発熱, 紅斑, 筋肉痛, 関節炎, 多発性関節痛, 胸部痛, 心膜炎, 胸水など)
- c) 無顆粒球症 (発熱, 咽頭痛, 倦怠感など)

- ②その他の副作用◆ Torsades de pointes, 過敏症 (発熱, 悪寒, 発疹, 好酸球増多など), 精神神経系症状 (頭痛, 不眠, 幻視, 幻聴など), 消化器症状 (嘔気, 嘔吐, 食欲不振, 下痢など), 血液異常 (白血球減少, 血小板減少, 貧血など), ミオパチー, 抗リン脂質抗体症候群などがある。

5) 参考文献

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

- 1) 内山芳朗, 柴井 清, 三橋 修, 他: プロカインアミドの体内動態に関する臨床薬理学的研究. 医療 1983; 37: 359-363 (II-c)
- 2) 加藤法喜, 桜井正之, 西野哲男, 他: Procainamide 慢性投与下における心疾患患者の Procainamide と N-Acetylprocainamide の Pharmacokinetics. 臨床薬理 1982; 13: 35-36 (II-c)
- 3) Windle J, Prystowsky EN, Miles WM, et al: Pharmacokinetic and electrophysiologic interactions of amiodarone and procainamide. Clin Pharmacol Ther 1987; 41: 603-610 (II-c)
- 4) Lesko LJ: Pharmacokinetic drug interactions with amiodarone. Clin Pharmacokinet 1989; 17: 130-140 (III)
- 5) 三井田努, 小田弘隆, 佐藤広則, 他: 硫酸マグネシウムが有効であった薬剤起因性 torsade de pointes (Tdp) の 2 例. 心臓 1990; 22: 724-728 (症例報告)
- 6) Azocar J: Anti-myeloid-cell antibody in procainamide-induced agranulocytosis. Lancet 1984; 1: 1069-1070 (症例報告)
- 7) Amadio P Jr, Cummings DM, Dashow L: Procainamide, quinidine, and lupus erythematosus. Ann Intern Med 1985; 102: 419 (症例報告)
- 8) Venkayya RV, Poole RM, Pentz WH, et al: Respiratory failure from procainamide-induced myopathy. Ann Intern Med 1993; 119: 345-346 (症例報告)
- 9) Landrum EM, Siegert EA, Hanlon JT, et al: Prolonged thrombocytopenia associated with procainamide in an elderly patient. Ann Pharmacother 1994; 28: 1172-1176 (症例報告)

プロプラノロール塩酸塩 propranolol hydrochloride

(別名：塩酸プロプラノロール)

1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆非選択的 β 受容体遮断薬であり、 β_1 、 β_2 アドレナリン受容体に同程度の親和性を有する。内因性交感神経刺激作用はないが、高用量では膜安定化作用を有する。

(2) 薬効

①循環器系 ◆心臓 β アドレナリン受容体遮断により、心房および房室伝導は抑制され、心拍数、心拍出量は減少する。房室結節では不応期が延長する。末梢血管は β_2 受容体の遮断により血管抵抗が上昇するが、長期投与では影響しない。冠血管は、 β_2 受容体の遮断により相対的に α 受容体優位となり、冠血流は減少するが、心仕事量の減少により心筋酸素消費量が低下し、冠血流量低下による酸素供給低下を打ち消し、結果的には心筋の酸素需要/供給バランスは改善する。

②呼吸器系 ◆気管支平滑筋の β_2 受容体を遮断し、気管支収縮を起こすが、正常人の気道にはほとんど影響しない。しかし、気管支喘息患者、慢性閉塞性肺疾患では問題となる。

③代謝系 ◆インスリンによる低血糖を増強する。これは、インスリンによる低血糖および糖尿病患者で問題となる。血漿遊離脂肪酸の減少、HDL コレステロールの低下、LDL コレステロールおよびトリグリセリドの上昇、低カリウム血症などがある。

(3) 薬物動態

①脂溶性が高く、経口投与ではほぼ完全に吸収される。しかし、門脈循環の初回通過時に肝臓で代謝され、全身循環系に達するのは約 25%である。肝臓での代謝は個体差が大きく、経口投与後の血漿濃度には大きなばらつき(約 20 倍)がある。本薬は大きな分布容積を示し(4L/kg)、容易に中枢神経系に入る。血中では約 90%が血漿蛋白と結合している。血中半減期は約 4 時間と短い、抗高血圧作用は持続的で、1日2回の投与でよい。

②肝臓で代謝され、尿中に排泄されるので、クリアランスは肝血流量、肝疾患により変化し、肝での代謝に影響を及ぼす他の薬物の投与によっても変化する可能性がある。静注では 2 分以内に作用が発現し、3~5 分で最大となる。

2) 適応

(1) 注射液

①狭心症

②期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍(上室性、心室性)、頻拍性心房細動(徐脈効果)、麻酔に伴う不整脈、新鮮心房細動、洞性頻脈

③褐色細胞腫手術時^{1,2)}

(2) 錠剤

①本態性高血圧症(軽症~中等症)

②狭心症³⁾ ◆心筋梗塞後の患者の死亡率を改善する。

③期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防

④褐色細胞腫手術時

(3) 狭心症、高血圧、不整脈、鬱血性心不全、褐色細胞腫、緑内障、肥大型閉塞性心筋症、甲状腺機能亢進症、片頭痛の予防、急性パニック症状、薬物依存症の退薬症状、門脈高血圧における静脈瘤出血 ◆現在、保険適応外である。

3) 用法

褐色細胞腫の患者では、本薬投与により血圧が急激に上昇することがあるので、本薬を単独で投与しない(褐色細胞腫の患者に投与する場合には、常に α 遮断薬を併用する)。

(1) 注射液 ◆1回 2~10mg を、麻酔時には 1~5mg を徐々に静注する。

(2) 錠剤

①本態性高血圧症(軽症~中等症)に使用する場合 ◆1日 30~60mg より投与をはじめ、効果が不十分な場合は 120mg まで漸増し、1日 3 回に分割経口投与する。

②狭心症、期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防、褐色細胞腫手術時に使用する場合 ◆1日 30mg より投与をはじめ、効果が不十分な場合は 60mg、90mg と漸増し、1日 3 回に分割経口投与する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ① 投与には心電図、血圧測定等の心機能検査を行いながら行う。必要に応じて希釈し、緩徐(1 mg/min 以下)に静注する。高度伝導障害、心停止、心室細動のような不整脈が突然発生することがあるので、QRS幅が増大したときなどには投与を中止し、必要に応じてアトロピンなどを使用する。
- ② 狭心症の患者で急に投与を中止したとき、症状が悪化したり、心筋梗塞を起こした症例が報告されているので、休薬する場合は漸減する。
- ③ 眩暈、ふらつきがあらわれることがある。

(2) 禁忌

- ① 過敏症の既往
- ② 気管支喘息◆気管支痙攣が起こることがある。
- ③ 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシス
- ④ 高度または症状を呈する徐脈、房室ブロック(Ⅱ~Ⅲ度)、洞房ブロック、洞不全症候群。
- ⑤ 心原性ショック
- ⑥ 肺高血圧による右心不全
- ⑦ 鬱血性心不全
- ⑧ 低血圧症
- ⑨ 長期間絶食状態
- ⑩ 重度末梢循環障害(壊疽等)
- ⑪ 未治療の褐色細胞腫
- ⑫ 異型狭心症
- ⑬ チオリダジン投与中の患者
- ⑭ リザトリプタン投与中の患者

(3) 副作用

- ① 重大な副作用
 - a) 鬱血性心不全(または鬱血性心不全悪化)、徐脈、末梢性虚血(レイノー様症状等)、房室ブロック、失神を伴う起立性低血圧
 - b) 無顆粒球症、血小板減少症、紫斑病
 - c) 気管支痙攣、呼吸困難、喘鳴
- ② その他の副作用
 - a) 過敏症◆発疹等
 - b) 循環器◆低血圧、胸内苦悶、労作時息切れ、胸部不快感・胸部不安感
 - c) 精神神経系◆頭痛、眩暈、ふらふら感、眠気、不眠、幻覚、抑鬱、悪夢、錯乱、痺れ等、気分変化、精神変調
 - d) 眼◆視力異常、霧視、涙液分泌減少
 - e) 消化器◆口渇、嘔気、嘔吐、食欲不振、上腹部不快感、腹部痙攣、便秘、下痢等。
 - f) 肝臓◆肝機能異常[AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、AI-P上昇等]
 - g) その他◆脱力感、疲労感、筋肉痛、可逆的脱毛、LDH上昇、血中尿素上昇、血糖値低下、乾癬様皮疹、乾癬悪化、抗核抗体陽性化、重症筋無力様症状、重症筋無力症悪化。

(4) 高齢者

- ① 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている◆脳梗塞等が起こることがある。
- ② 休薬を要する場合は、漸減する。

(5) 妊婦

- ① 妊娠中の投与により新生児の発育遅延、血糖値低下、呼吸抑制が認められたとの報告があり、動物実験で胎仔に対して、母体より長時間β遮断作用を示すことが報告されているので、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、緊急でやむを得ない場合以外は投与しないことが望ましい。
- ② 母乳中へ移行することが報告されているので、投与中は授乳を避ける。

(6) 小児◆低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安全性は確立していない。

5) 参考文献

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

- 1) 小笠原久美子, 大高公成, 秋山博美: ランジオロールで循環管理を行った腹腔鏡下褐色細胞腫摘出術の1例. 臨麻 2003 ; 27 : 1292-

1294 (Ⅲ)	1
2) 高木俊雄, 中川雅史, 瀬尾憲正 : ランジオロールで術中管理を行った褐色細胞腫の 1 症例. 臨麻 2004 ; 28 : 1579-1580 (Ⅲ)	2
3) Freemantle N, Cleland J, Young P, et al : β -blockade after myocardial infarction : systematic review and meta regression analysis. Br Med J 1999 ; 318 : 1730-1737 (Ⅰ)	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

ベラパミル塩酸塩 verapamil hydrochloride

(別名：塩酸ベラパミル, イプロベラトリル塩酸塩 iproveratril hydrochloride)

1) 薬理作用

- (1) 作用機序◆選択的カルシウムチャネル拮抗薬であり、膜電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネルを介した細胞外液 Ca^{2+} の細胞内流入遮断作用を示す。速 Na^+ チャネルの遮断作用もあわせ持っている¹⁾。
- (2) 薬効◆血管平滑筋の収縮を抑制し、冠動脈を拡張させ、血圧を低下させる。心臓では、早期反応細胞(心室収縮性細胞)の活動電位第 2 相の間と、洞房結節と房室結節を含む晩期反応細胞による活動電位第 0 相の間で、膜電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネルを介して Ca^{2+} の流入を減少させる。この Ca^{2+} の内向き電流の抑制により、抗不整脈作用を示す。心臓の中でも K1 電流がないために膜電位が浅く、ナトリウム電流が不活性化し、カルシウム電流により脱分極する洞結節や房室結節に作用する。副伝導路による逆行性伝導には作用しない。他のカルシウムチャネル拮抗薬に比し、心臓選択性が強く、細動脈選択性は弱い。
- (3) 薬物動態
 - ① 5mg 静注後の半減期は α 相 1 分、 β 相 32 分、 γ 相 4 時間である。治療域の血中濃度は 100~300 ng/mL である。
 - ② 代謝酵素はおもにチトクローム P450 (CYP3A4) であり、主要代謝物は N-脱メチル化されたノルベラパミルであり抗不整脈作用を有する。
 - ③ 排泄経路は尿中 70%、糞中 15% であり、ベラパミルおよび代謝産物の尿中排泄率は、24 時間までに投与量の 23.7% であった。
 - ④ 蛋白結合率は 90% であり、他の薬物(リドカイン、ジアゼパム等)の存在により、非結合割合が増加し、薬理活性が上昇する。
 - ⑤ CYP3A4 に対する競合阻害作用により、他の薬物の血中濃度あるいは本薬の血中濃度の上昇あるいは低下の薬物相互作用に注意が必要である。
 - ⑥ 経口投与に対する反応は、性差があり、消失半減期は男性(11.0hr)よりも女性(7.2hr)が短く、排泄が早い²⁾。

2) 適 応

(1) 頻脈性不整脈

- ① 発作性上室性頻拍、発作性心房細動、発作性心房粗動
- ② 徐拍化による心拍数コントロール◆洞性頻脈や上室性頻脈の発作の停止や徐拍化、あるいは房室結節を介するリエントリー性不整脈(心房細動・粗動)の停止や徐拍化が適応である³⁾。手術中⁴⁾ならびに術後⁵⁾の上室性頻拍性不整脈の治療に使用されている。American Heart Association の Special Report⁶⁾では心房細動の心拍調節を早急に行う場合の静注薬の 1 つとして推薦されている。このことは上室性頻拍、心房粗動についても同様と考えられている⁷⁾。メタアナリシスでは、アデノシンとの上室性頻拍の発作停止率、再発率、死亡率、主要副作用発現率などに違いはなく、アデノシンの方が発作停止までの時間は短く、ベラパミルの方が低血圧の発生の報告があるが、嘔気・息切れ・頭痛などの小副作用は少ない⁸⁾。

(2) 冠動脈攣縮◆異型狭心症の冠動脈攣縮に対する静注の有効性が報告されている^{9,10)}。

3) 使用法

生理食塩液またはブドウ糖注射液で希釈し、5 分以上かけて緩徐に静注する。上室性頻脈性不整脈に対する推奨量は 75~150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (5~10mg 成人) 静注。初回投与で効果が確認され、効果を維持する必要があると判断された場合は、維持量として点滴静注を 0.05~0.2 mg/min で行う^{6,7,11~14)}。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ① 心電図を連続的に監視する。
- ② 頻回の血圧測定を行う。
- ③ 投与中に徐脈や血圧低下などの異常が観察された場合には、減量または投与を中止すること。また必要に応じて適切な処置を行う。
- ④ 投与中に不整脈が停止した場合には、患者の様子をみて投与を中止する。

(2) 禁 忌

- ① 重篤な低血圧あるいは心原性ショックのある患者◆血圧をさらに低下させることがある。
- ② 高度の徐脈、洞房ブロック、房室ブロック(第Ⅱ~Ⅲ度)のある患者◆刺激伝導をさらに悪化させることがある。
- ③ 重篤な鬱血性心不全のある患者◆心不全をさらに悪化させることがある。
- ④ 急性心筋梗塞のある患者◆急性心筋梗塞時の心機能をさらに悪化させることがある。
- ⑤ 重篤な心筋症のある患者◆心機能をさらに悪化させることがある。
- ⑥ β 遮断薬の静注を受けている患者◆心機能の低下や徐脈が起こることがある。

⑦本薬の成分に対して過敏症の既往のある患者	1
(3) 慎重投与	2
①低血圧の患者	3
②第I度の房室ブロックのある患者	4
③ WPW, LGL 症候群の患者◆本薬の房室伝導抑制作用により, 心房興奮が副伝導路を通りやすくなり, 心室細動を生じることがある.	5 6
④鬱血性心不全のある患者	7
⑤基礎心疾患(心筋症, 弁膜症, 高血圧性心疾患等)のある患者	8
⑥重篤な肝・腎不全のある患者◆本薬の血中濃度が予想以上に増加し, 副作用に発展することがある.	9
⑦筋ジストロフィーのある患者◆本薬はおもに平滑筋を弛緩させるが, 骨格筋に対しても作用を有し, 筋収縮力を低下させることがある.	10
(4) 相互作用	11
①併用禁忌薬◆静注用β遮断薬	12
②併用注意薬	13
a) 吸入麻酔薬◆術前から心機能が低下している患者で, さらに心機能抑制, 心拍出量の低下が起こる可能性がある.	14
b) 筋弛緩薬◆本薬に筋弛緩作用はないが, 筋弛緩薬の作用を増強させる.	15
c) 局所麻酔薬◆本薬はナトリウムチャンネル遮断作用があり局所麻酔薬活性も持つので, 局所麻酔に局所麻酔薬を使った上に本薬を使用すると局所麻酔薬中毒の可能性を高める.	16 17
d) 抗不整脈薬(リドカイン, プロカインアミド, ビルジカイニド, フレカイニド, キニジン, 低カリウム血症を起こすことがある薬物)◆相加的な抗不整脈作用の増強や低カリウム血症により不整脈を生じることがある.	18 19
e) CYP3A4 に対する競合阻害作用により本薬の血中濃度を上昇させる薬物として, リトナビル, インジナビル, イトラコナゾール, ミコナゾールなどがある.	20 21
f) 本薬による CYP3A4 に対する競合阻害作用により, 血中濃度が上昇する薬物として, アプリンジン, カルバマゼピン, ミダゾラム, セレギリン, シクロスポリン, パクリタキセル, ビノレルビン, ゲフィチニブ, エレトリプタンなどがある.	22 23
g) CYP3A4 の誘導により, 本薬の血中濃度を低下させる薬物として, リファンピシム, フェニトイン, フェノバルビタールなどがある.	24
h) ダントロレンナトリウム◆機序は不明だが高カリウム血症や心機能低下が生じることがある.	25
(5) 副作用	26
①循環器◆血圧低下, 心室性期外収縮, 洞停止, 房室ブロック, 徐脈, 上室性期外収縮, 心室性頻拍	27
②消化器◆嘔気, 嘔吐	28
③肝臓◆AST (GOT), ALT (GPT)の上昇等	29
(6) 妊婦	30
①妊婦または妊娠している可能性のある婦人には, 投与しないことが望ましい. マウスでは経口投与により胎児毒性(死胎)が報告されている. 子宮血流の低下が報告されている.	31 32
②授乳婦への投与は避け, やむを得ず投与する場合は授乳を中止すること.	33
5) 参考文献	34 35
(本ガイドラインにおいて, 文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している: I: ランダム化比較試験, II-a: 非ランダム化比較試験, II-b: コホート研究または症例対照研究, II-c: 時系列研究または非対照実験研究, III: 権威者の意見, 記述疫学)	36 37
1) Stoelting RK: Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice 2nd ed. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1991, pp353-364 (III)	38
2) Dadashzadeh S, Javadian B, Sadeghian S: The effect of gender on the pharmacokinetics of verapamil and norverapamil in human. Biopharm Drug Dispos 2006; 27: 329-334 (II-a)	39 40
3) Kikler DM, Spurrel RA: Verapamil in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia. Postgrad Med J 1974; 50: 447-453 (II-c)	41 42
4) Brichard G, Zimmerman PE: Verapamil in cardiac dysrhythmias during anaesthesia. Br J Anaesth 1970; 42: 1005-1012 (II-c)	43
5) Iberti TJ, Benjamin E, Paluch TA, et al: Use of constant infusion of verapamil for the treatment of postoperative supraventricular tachycardia. Crit Care Med 1986; 14: 283-284 (II-c)	44
6) Prystowsky EN, Benson DW Jr, Fuster V, et al: Management of patients with atrial fibrillation: a statement for healthcare professionals from the subcommittee on electrocardiography and electrophysiology, American Heart Association. Circulation 1996; 93: 1262-1277 (III)	45 46
7) Waxman HL, Myerburg RJ, Appel R, et al: Verapamil for control of ventricular rate in paroxysmal supraventricular tachycardia and atrial fibrillation or flutter: a double-blind randomized cross-over study. Ann Intern Med 1981; 94: 1-6 (I)	47 48
8) Holdgate A, Foo A: Adenosine versus intravenous calcium channel antagonists for the treatment of supraventricular tachycardia in adults. Cochrane Database Syst Rev 2006; 18: CD005154 (III)	49
9) Johnson SM, Mauritsen DR, Willerson, et al: Controlled trial of verapamil for Prinzmetal's variant angina. N Engl J Med 1981;	50 51

304 : 862-866 (I)	1
10) Eisenberg MJ, Brox A, Bestawros AN : Calcium channel blockers : an update. Am J Med 2004 ; 116 : 34-43 (III)	2
11) Rinckenberger RL, Prystowsky EN, Heger JJ, et al : Effects of intravenous and chronic oral verapamil administration in patients with supraventricular tachyarrhythmias. Circulation 1980 ; 62 : 996-1010 (II-c)	3
12) Reiter MJ, Shand DG, Aanonsen LM, et al : Pharmacokinetics of verapamil : experience with a sustained intravenous infusion regimen. Am J Cardiol 1982 ; 50 : 716-721 (II-c)	4
13) Henry PD : Comparative pharmacology of calcium antagonists : nifedipine, verapamil, and diltiazem. Am J Cardiol 1980 ; 46 : 1047-1058 (III)	5
14) Kates RE : Calcium antagonists : pharmacokinetics properties. Drugs 1983 ; 25 : 113-124 (III)	6
	7
	8
	9
	10
	11
	12
	13
	14
	15
	16
	17
	18
	19
	20
	21
	22
	23
	24
	25
	26
	27
	28
	29
	30
	31
	32
	33
	34
	35
	36
	37
	38
	39
	40
	41
	42
	43
	44
	45
	46
	47
	48
	49
	50
	51

ミルリノン milrinone

1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆ cAMP を特異的に分解するホスホジエステラーゼⅢを選択的に阻害し、心筋細胞、血管平滑筋細胞の細胞内 cAMP を増加させる。心臓では細胞内カルシウム濃度を上昇させて強心作用を、血管では細胞内カルシウム濃度を低下させて拡張作用を示す。冠動脈バイパス術後の動脈・静脈グラフトの拡張作用がある。

(2) 薬効

①用量依存的に右心房、乳頭筋、心筋の発生張力、心拍出量、1 回拍出量を増大させ、肺動脈楔入圧、全末梢血管抵抗を低下させる。心筋収縮力の増強作用はアムリノンの約 10～30 倍である。

②心不全では、心収縮力、心拍出量、1 回拍出量、冠静脈洞血流量を増加させ、左心室拡張終期圧と全末梢血管抵抗を減少させ、心不全を改善する。

③強心作用の発現時に心筋酸素消費量はほとんど増加せず、心筋虚血を悪化させない。

④冠動脈バイパス術後の動脈、静脈グラフトを拡張させる¹⁾。

⑤炎症性サイトカインを抑制し、抗炎症性サイトカインを増強する²⁾。

(3) 薬物動態 ◆投与終了後の消失は速やかであり、消失相半減期は健常人で約 50 分である。心不全患者では 1～3 時間である。心不全患者では、腎機能低下の程度に応じて血漿中の濃度が増加する傾向がある。蛋白結合率は 77～96% である。代謝はほとんど受けず、単回静注後 4 時間までに投与量の 85% 以上が、24 時間までに 93% 以上が、未変化体のまま尿中へ排泄される。

2) 適応

次の状態で他の薬物では効果が不十分な場合が適応である。

(1) 急性心不全(特に拡張障害や後負荷の上昇を伴う重症心不全)^{3,4)}

(2) 低心拍出量症候群

(3) カテコラミン無効時

(4) カテコラミンで重篤な不整脈が誘発された症例

(5) 開心術における人工心肺離脱時の循環補助⁵⁻⁸⁾

3) 用法

(1) 用法・用量 ◆注射液をそのまま、または必要に応じて生理食塩液、ブドウ糖注射液、乳酸リンゲル液、総合アミノ酸注射液等で希釈し、50 μg/kg を 10 分間かけて静注する。最大効果発現時間は 10 分後である。作用持続時間は 0.5～1 時間である。必要に応じて、引き続き 0.5 μg/kg/min で点滴静注する。投与量は血行動態、臨床症状に応じて 0.25～0.75 μg/kg/min の範囲で適宜増減する。状態により、点滴静注から開始する。

高用量での血圧低下や不整脈発生などの副作用を避けるために、最近では、低用量の 0.1 μg/kg/min で開始し、0.2～0.3 μg/kg/min を目標とすることで症状の改善が得られるという米国のガイドライン⁹⁾が策定されているように、初期負荷投与を行わずに最初から持続投与を行うことが多くなっている。

(2) 長時間投与 ◆ 48 時間を超えて投与する必要がある場合には、血行動態および全身状態等を十分監視しながら慎重に投与する。1 日の総投与量は 1.13mg/kg (承認された用量上限で 24 時間投与した場合に相当)を超えない。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①腎排泄性であり、腎機能が低下している患者では血漿中の濃度が高くなることがあるので、血圧、心拍数、心電図、尿量、腎機能、体液および電解質、また可能な限り肺動脈楔入圧、心拍出量および血液ガス等を十分に監視しながら投与する。点滴静注では 0.25 μg/kg/min から開始するなど過量投与にならないよう慎重に投与する。血清クレアチニン値が 3.0 mg/dL を超える患者では、本薬の血漿中濃度が高くなることがあるので、このような患者では特に注意する。

②他の注射液と混合せずに用いることが望ましい。

(2) 禁忌

①肥大型閉塞性心筋症のある患者 ◆流出路閉塞が悪化する可能性がある

②本薬の成分に対し過敏症のある患者

(3) 副作用

①不整脈。心室性期外収縮、心室頻拍、心室性頻拍(torsades de pointes を含む)、心室細動

②血圧低下(オルプリノン>アムリノン>ミルリノンの順である)¹⁰⁾

- ③腎機能の低下している患者では、腎機能の悪化をきたすことがある。 1
- ④血小板減少(アムリノン>ミルリノン>オルプリノンの順である)¹⁰⁾ 2
- ⑤嘔気・嘔吐 3
- ⑥ほてり感, 頭痛, 肝機能障害 4

5) 参考文献

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

- 1) He GW, Yang CQ : Vasorelaxant effect of phosphodiesterase-inhibitory milrinone in the human radial artery used as coronary bypass graft. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119 : 1039-1045, 2000 (II-b) 9
- 2) Mollhoff T, Loick HM, van Aken H, et al : Milrinone modulates endotoxemia, systemic inflammation, and subsequent acute phase response after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 90 : 72-80, 1999 (I) 10
- 3) 加藤和三, 高野照夫, 早川弘一, 他 : 急性心不全に対するミルリノン投与効果の検討. *医学のあゆみ* 1994 ; 168 : 855-868 (I) 11
- 4) 加藤和三, 高野照夫, 百村伸一, 他 : ミルリノンの臨床的研究. *臨床成人病* 1994 ; 24 : 395-410 (I) 12
- 5) 尾本良三, 許 俊鋭, 川田志明, 他 : 開心術後の心不全に対するミルリノン投与効果の検討. *外科診療* 1994 ; 36 : 243-251 (I) 13
- 6) Levy JH, Bailey JM, Deeb GM, et al : Intravenous milrinone in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2002 ; 73 : 325-330 (III) 14
- 7) Doolan LA, Jones EF, Kalman J, et al : A placebo-controlled trial verifying the efficacy of milrinone in weaning high risk-patients from cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997 ; 11 : 37-41 (I) 15
- 8) 日比野成俊, 富野哲夫, 佐藤晴瑞, 他 : 開心術中より投与した milrinone の効果の検討. *胸部外科* 2000 ; 53 : 1019-1023 (I) 16
- 9) HFSa 2006 Comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail* 2006 ; 12 : e1-122 (http://www.hfsa.org/hf_guidelines.asp) (III) 17
- 10) 垣花泰之, 上村裕一 : ホスホジエステラーゼIII (PDE III) 阻害薬の使い方. *周術期治療薬ガイド*, 文光堂, 東京, 2003, pp48-49 (III) 18

メキシレチン塩酸塩 mexiletine hydrochloride (別名: 塩酸メキシレチン)

●XI ペインの「メキシレチン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

- (1) 作用機序◆リドカインとほとんど同じで、ナトリウムチャネルの遮断であり、開口状態あるいは不活性化状態のチャネルに結合する。
- ①循環器領域では抗不整脈薬として用いられており、Vaughan-Williams の分類では Ib 群、すなわち不応期短縮、活動電位持続時間短縮作用のある薬として位置づけられている。虚血状態などの脱分極した組織や速い速度で刺激された組織には、より強い作用を示す。
- ②痛みの治療では糖尿病性神経障害に使用される。特に最近、神経障害性疼痛におけるナトリウムチャネルの関わりが着目されており、この場合の機序も神経のナトリウムチャネルを遮断し、痛みの伝導速度や異常発火を抑制することにある¹⁾。

(2) 薬効

- ①頻脈性心室性不整脈を抑制する作用がある。しかし、心房性不整脈には無効である。その理由は心房の活動電位持続時間でのナトリウムチャネルの不活性化状態がごく短時間しかなく、抑制からの回復が起こる拡張期が相対的に長いからである²⁾。また、心筋の活動電位 4 相の脱分極勾配を減少させるので、自動能の亢進による心室性期外収縮を抑制する。心室性不整脈患者に静注した場合、血圧、1 回拍出量、心係数などに変化なく、心電図波形にも変化はない³⁾。
- ②糖尿病性神経障害の自覚症状(自発痛、痺れ感)を改善する。本邦で施行された二重盲検試験の結果 46%に有効であった³⁾。
- (3) 薬物動態◆リドカインの誘導体である本薬物は経口投与を可能にするために、肝臓での初回通過効果を減少させるように修飾されている。肝臓のチトクローム P1A, 2D6 で代謝され、健康成人での主代謝産物はメキシレチンの 2-ヒドロキシメチル体と 4-ヒドロキシメチル体である。

健康成人に静注した場合、96 時間で 75%が尿中に排泄される。心室性不整脈患者に単回静注した場合、半減期は 10.2~11.5 時間で、未変化体尿中排泄率(24 時間)は約 11%である。静注した場合、消化管の他に腎、肺、唾液腺、脾、副腎に分布し、血液-脳関門を通過する。胎児および乳汁中にわずかに移行する³⁾。

健康成人への経口投与では、消化管からの吸収は良好で、肝初回通過効果をほとんど受けず、約 3~4 時間で最高血漿中濃度に達する。糖尿病性神経障害患者に経口投与した場合、血漿中濃度の半減期は約 10 時間である。健康成人に経口投与した場合、24 時間で 60%、96 時間で 82%が尿中に排泄される。1 回経口投与時の未変化体尿中排泄率は 5~6%である³⁾。

2) 適応

- (1) 頻脈性不整脈(心室性)
- (2) 糖尿病性神経障害に伴う自覚症状の改善◆カプセル剤のみ
- (3) ナトリウムチャネルの不活性化の異常による先天性 QT 延長症候群の亜型での分子レベルでの異常改善⁴⁾◆本邦では保険適応外である。
- (4) 心室性期外収縮◆本邦では保険適応外である。
- (5) 参考(静注用リドカインの適応)◆静注用リドカインの適応を次に示す。メキシレチンにあてはまるか疑問であるが参考にされたい。
- a) 心室細動 / 無脈性心室頻拍◆アミオダロン[®]の代替薬となりうる。
- b) 心室機能が保持された安定した単型性心室頻拍
- c) 虚血が治療され、電解質不均衡が是正されている状態で、基本の QT 間隔が正常で左室機能が保持されている安定した多型性心室頻拍。難治性心室細動⁵⁾

3) 用法

- (1) 単回静注法◆通常成人には、1 回 (2~3 mg/kg) を必要に応じて生理食塩液またはブドウ糖液などに希釈し、心電図の監視下に臨床症状の観察、血圧測定を頻回に行いながら 5~10 分間かけて徐々に静注する。
- (2) 点滴静注法◆単回静注が有効で、効果の持続を期待する場合に、心電図の連続監視下に臨床症状の観察、血圧測定を頻回に行いながら点滴静注を行う。具体的な方法として 125 mg (1 管) を生理食塩液またはブドウ糖液などに希釈し、0.4~0.6 mg/kg/hr の速度で投与する。
- (3) 経口投与◆通常成人には、1 日 300 mg を 1 日 3 回に分割し食後に経口投与する。2 週間投与しても効果がない場合には投与を中止する。1 日 300 mg の用量を超えて投与しない。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①使用に関しては、必ず心電図の連続監視と頻回の臨床症状の観察、血圧測定等を行う。心電図で PQ の延長、QRS 幅の増大、

- QT の延長, 徐脈, 血圧低下の異常所見が認められた場合には, 直ちに減量または投与を中止する.
- ②心不全のある患者あるいは心筋梗塞, 弁膜症, 心筋症等の基礎疾患があり, 心不全をきたす可能性のある患者, 高齢者, 他の不整脈との併用などの場合には少量から開始するなど投与量に十分注意する必要がある.
- ③紅斑, 水疱・糜爛, 結膜炎, 口内炎, 発熱等があらわれた場合には中毒性表皮壊死症, 皮膚粘膜眼症候群, 紅皮症の可能性があるので直ちに投与を中止する.
- ④投与中に頭がボーッとする, 眩暈, 痺れ等の精神神経系症状が発現し, 増悪する傾向がある場合には, 直ちに減量または投与を中止する.
- ⑤完全房室ブロックのある患者に投与すると一過性の心停止をきたすことがある.
- ⑥重篤な心不全のある患者に投与すると, 完全房室ブロックをきたすことがある.
- (2) 禁忌
- ①本薬物に対する過敏症患者◆カプセル製剤のみ.
- ②重篤な刺激伝導障害のある患者, 重篤な心不全のある患者
- ③慎重投与◆基礎心疾患のある患者, 軽度の刺激伝導障害のある患者, 著明な洞性徐脈のある患者, 重篤な肝腎障害のある患者, 心不全のある患者, 低血圧のある患者, パーキンソン症候群の患者, 高齢者, 血清カリウム低下のある患者
- (3) 副作用◆重篤な副作用が 2 つある.
- ①中毒性表皮壊死症, 皮膚粘膜眼症候群, 紅皮症があらわれることがあるので(0.1%未満), あらわれた場合には投与を中止する.
- ②心停止, 完全房室ブロック(0.1~5%未満), 心室頻拍, ショック(0.1%未満), 錯乱(頻度不明)があらわれることがある. このような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.
- ③その他の副作用◆0.1~5%未満の頻度で血圧低下, 動悸, 胸部圧迫感, 0.1%未満の頻度で洞停止, 徐脈, 頻度はまれであるが, 心電図で QRS 延長がみられることがあり, 症状に応じた適切な処置を行う.
- (4) 小児◆低出生体重児, 新生児, 幼児または小児には安全性が確立されていない. しかし, 米国の報告では小児から若年成人において先天性心疾患を有する患者で, 心室性の不整脈を呈する場合には推奨されている⁶⁾.

5) 参考文献

- (本ガイドラインにおいて, 文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している: I: ランダム化比較試験, II-a: 非ランダム化比較試験, II-b: コホート研究または症例対照研究, II-c: 時系列研究または非対照実験研究, III: 権威者の意見, 記述疫学)
- 1) Cummins TR, Sheets PL, Waxman SG: The roles of sodium channels in nociception: implications for mechanism of pain. *Pain* 2007; 131: 243-257 (総説)
 - 2) Snyders DJ, Hondeghem LM, Bennett PB: Mechanism of drug-channel interaction. : In Fozzard HA, Haber E, Jennings RB eds: *The heart and cardiovascular system*. Raven Press, NY, 1991, pp2165-2193.
 - 3) メキシチール点滴静注液・カプセル 添付文書(ベーリンガーインゲルハイム社)
 - 4) Shimizu W, Antzelevitch C: Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing torsade de pointes in LQT2 and LQT3 models of the long QT syndrome. *Circulation* 1997; 96: 2038-2047 (症例報告)
 - 5) IECC (緊急心血管治療)ハンドブック 2005, American Heart Association, pp57
 - 6) Moak JP, Smith RT, Garson A Jr: Mexiletine: an effective antiarrhythmic drug for treatment of ventricular arrhythmias in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 824-829 (II-c)

ランジオロール塩酸塩 landiolol hydrochloride (別名: 塩酸ランジオロール)

1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆ 心臓の β_1 受容体に作用し、交感神経終末および副腎髄質より遊離されるノルアドレナリンおよびアドレナリンによる心拍数増加作用に拮抗することで、心拍数減少作用と抗不整脈作用を発現する。
- (2) 薬効 ◆ 0.125 mg/kg/min の速度で1分間、その後は0.04 mg/kg/min の速度で持続静注をすると、3分後から心拍数減少効果が発現し、投与終了15~30分で回復する¹⁾。ただし、交感神経系が緊張していないときには心拍数や血圧にほとんど影響しない²⁾。 β_1/β_2 作用強度比は251と β_1 選択性が高く、 β_2 受容体遮断作用は弱いので、気管支収縮作用、血管収縮作用は少ない³⁾。糖・脂質代謝およびレニン分泌に大きな影響を与えない。
- (3) 薬物動態 ◆ 肝臓および血漿中で加水分解される。主代謝酵素は肝臓ではカルボキシエステラーゼ、血漿中ではコリンエステラーゼである。血中半減期は2~4分、分布容量は約240 mL/kg、全身クリアランスは約42 mL/kg/min である^{4~6)}。
ランジオロールの薬物動態は1コンパートメントモデルで説明されている。1コンパートメントモデルで説明可能ということは、長時間にわたって持続投与を続けても排泄半減期にほとんど変化がないことを意味している。ランジオロールは肝臓でも代謝を受けるので、肝疾患患者では血中濃度が上昇することがある⁷⁾。

2) 適応

- (1) 手術中または手術後の頻脈性不整脈(心房細動、心房粗動、洞性頻脈)に対する緊急処置
頻脈の治療では、原因検索およびその除去が最も重要である。しかし、周術期における頻脈の原因は単純でなく、短時間で治療できないことも多い。さらに、頻脈自体が状態を悪化させることがあり、そのような患者に対する処置としてランジオロールは優れている。

3) 用法

- (1) 手術時の頻脈性不整脈(心房細動、心房粗動、洞性頻脈)に対する緊急処置 ◆ 0.125 mg/kg/min の速度で1分間持続静注した後、0.04 mg/kg/min の速度で持続静注する。投与中は心拍数、血圧を測定し0.01~0.04 mg/kg/min の用量で適宜調節する。
- (2) 手術後の循環動態監視下における頻脈性不整脈(心房細動、心房粗動、洞性頻脈)に対する緊急処置 ◆ 0.06 mg/kg/min の速度で1分間静注した後、0.02 mg/kg/min の速度で持続静注を開始する。5~10分を目安に目標とする徐拍作用が得られない場合は、0.125 mg/kg/min の速度で1分間静注した後、0.04 mg/kg/min の速度で持続静注する。投与中は心拍数、血圧を測定し0.01~0.04 mg/kg/min の用量で適宜調節する。
- (3) 頻用される一般的な投与方法
 - ① 循環機能が良好な患者に緊急処置として投与する場合、0.1~0.2 mg/kg を緩徐に静注しても低血圧を起こすことなく、良好な心拍数減少効果が得られる^{2,8)}。必要であれば、引き続き5~20 μ g/kg/min で持続静注する。
 - ② 循環機能が不良な患者では、最初から1~10 μ g/kg/min で持続静注を開始し、循環動態監視下に投与量を調節するのがよい⁹⁾。
 - ③ 持続投与で開始しても、15分程度で血中濃度がプラトーとなる⁶⁾。投与量を増量するときは、少なくとも15分の間隔をあける。

4) 注意点

- (1) 基本的注意点
 - ① 心電図による監視や血圧の測定等、心血管モニターを使用しながら投与する。血圧低下や徐脈が起こった場合には減量あるいは中止し、必要に応じて適切な処置を行う。心電図でPQ時間が過度に延長した場合も中止する。
 - ② 狭心症患者で β 遮断薬の投与を急に中止した場合、症状が悪化することがあるので、本薬を中止する際にも十分注意する。
- (2) 禁忌
 - ① 心原性ショック患者
 - ② 糖尿病性ケトアシドーシス患者
 - ③ II度以上の房室ブロックや洞不全症候群などの徐脈性不整脈患者
 - ④ 肺高血圧症による右心不全のある患者
 - ⑤ 鬱血性心不全患者
 - ⑥ 未治療の褐色細胞腫の患者
 - ⑦ 本薬の成分に対し過敏症の既往のある患者
- (3) 慎重投与
 - ① 左室収縮機能障害のある患者
 - ② 気管支痙攣性疾患の患者
 - ③ コントロール不十分な糖尿病患者

- ④低血圧患者 1
- ⑤重篤な血液, 肝, 腎疾患のある患者 2
- ⑥末梢血管障害のある患者 3
- ⑦出血量の多い患者や脱水症状のある患者 4
- (4) 副作用 5
- ①重大な副作用 6
- a) ショック(過度の血圧低下) ◆投与を中止し, 輸液や麻酔・鎮静薬の濃度を下げる等の処置を行う。昇圧薬として交感神経刺激薬を用いる場合, α 刺激作用が優位に発現し, 過度の昇圧が起こることがある。 7
- b) 徐脈 ◆投与を中止し, アトロピンを投与する。必要に応じ, β_1 刺激薬を投与する。 9
- ②その他の副作用 10
- a) 循環器 ◆血圧低下, ST 低下, 肺動脈圧上昇 11
- b) 呼吸器 ◆気管支喘息, 低酸素血症 12
- c) 肝臓 ◆AST 上昇, ALT 上昇, LDH 上昇, 総ビリルビン上昇 13
- d) 血液 ◆白血球増多 14
- (5) 妊婦 ◆妊婦に投与すると胎盤を介して胎児に移行し, 胎児にも徐脈を引き起こす可能性がある。帝王切開術で母体に投与するのは, 児の出生後が安全である。 15

5) 参考文献 18

- (本ガイドラインにおいて, 文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している; I:ランダム化比較試験, II-a:非ランダム化比較試験, II-b:コホート研究または症例対照研究, II-c:時系列研究または非対照実験研究, III:権威者の意見, 記述疫学) 19
- 1) 吉矢生人, 小川 龍, 奥村福一郎, 他: 麻酔中頻脈性不整脈に対する超短時間作用型 β_1 遮断薬; 塩酸ランジオロール(ONO-1101)の臨床評価—プラセボを対照薬とする多施設共同二重盲検比較試験—. 臨床医薬 1997; 13: 4949-4978 (I) 21
- 2) Sugiura S, Seki S, Hidaka K, et al.: The hemodynamic effects of landiolol, an ultra-short-acting beta1-selective blocker, on endotracheal intubation in patients with and without hypertension. Anesth Analg 2007; 104: 124-129 (I) 22
- 3) 代谷 努, 市岡由美子, 吉田耕三, 他: 超短時間作用型 β_1 受容体選択的遮断剤, ONO-1101, の薬理学的研究. 基礎と臨床 1997; 31: 2913-2923 (動物実験) 24
- 4) 中島光好, 金丸光隆: 超短時間作用型 β_1 遮断薬; ONO-1101 の臨床第 I 相試験—静脈内持続投与試験—. 臨床医薬 2000; 16: 1531-1556 (II-c) 25
- 5) Atarashi H, Kuruma A, Yashima M, et al.: Pharmacokinetics of landiolol hydrochloride, a new ultra-short-acting β -blocker, in patients with cardiac arrhythmias. Clin Pharmacol Ther 2000; 68: 143-150 (II-c) 27
- 6) Murakami M, Furuie H, Matsuguma K, et al.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of landiolol hydrochloride, an ultra short-acting β_1 -selective blocker, in a dose escalation regimen in healthy male volunteers. Drug Metab Pharmacokinet 2005; 20: 337-344 (I) 29
- 7) Takahata T, Yasui-Furukori N, Sakamoto J, et al.: Influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of landiolol hydrochloride, an ultra-short-acting beta1-blocker. Drugs R D 2005; 6: 385-394 (II-b) 31
- 8) Harasawa R, Hayashi Y, Iwasaki M, et al.: Bolus administration of landiolol, a short-acting, selective beta1-blocker, to treat tachycardia during anesthesia: a dose-dependent study. J Cardiothorac Vasc Anesth 20: 793-795, 2006 (I) 33
- 9) Yoshida Y, Terajima K, Sato C, et al.: Clinical role and efficacy of landiolol in the intensive care unit. J Anesth 2008; 22: 64-69 (II-c) 34

硫酸マグネシウム水和物 magnesium sulfate hydrate

●IX 産科麻酔薬の「硫酸マグネシウム水和物」の頁へ

1) 薬理作用

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

①骨格筋に対する作用 ◆神経終板でのアセチルコリンの放出を抑制し、筋細胞の興奮を抑制する。

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

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

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

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

2) 適応

同じ硫酸マグネシウムであっても保険適応上は、切迫早産に対してはマグセント[®]注、子癇予防および治療には静注用マグネゾール[®]またはマグセント[®]注を用いる。

(1) 低マグネシウム血症

(2) 切迫早産(原則として35週以下または推定児体重2,500g以下)の予防

(3) 子癇

(4) 循環器疾患

①不整脈治療 ◆以下の病態に有効である¹⁾。

Torsades de pointes, ジギタリス中毒による心室性不整脈	++++
急性心筋梗塞に伴う心室性不整脈の予防, 多源性心房性頻拍	++
心室性頻拍, 発作性上室性頻拍	+

②虚血性心疾患 ◆急性心筋梗塞患者へのマグネシウム投与が死亡率、心室性不整脈、心不全発症率を低下させたとの報告があるが、その後の大規模臨床試験では、死亡率は相反した結果となっている。動物実験では再灌流前の早期投与により、心筋壊死領域が縮小することが報告²⁾され、急性心筋梗塞後の再灌流障害防止に有効である可能性がある。

③冠攣縮、脳血管攣縮 ◆脳動脈瘤による脊髄くも膜下出血後の脳血管攣縮を抑制する³⁾。神経学的予後に関する検討が現在行われている。

(5) 気管支喘息 ◆高齢者では、肝腎機能が低下していることが多く、体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすいので慎重に投与すること。

(6) その他

①シバリングの予防 ◆マグネシウムを含む輸液により術中のマグネシウムの低下を防止すると、レミフェンタニル麻酔後のシバリングの発生が減少する⁵⁾。酸素消費量の増加を防止し、心筋虚血や不整脈の発生を抑制することにつながる。

②鎮痛効果、鎮静効果 ◆周術期の投与により、婦人科手術における静脈麻酔薬と筋弛緩薬の必要量は減少する⁶⁾。術後鎮痛に用いるモルヒネ消費量が少なく、術後早期の良眠が得られると報告され⁷⁾、生理的なNMDA拮抗薬であるためと解されている。

3) 用法

(1) 低マグネシウム血症 ◆心不全を伴う心室性不整脈治療には50mEqを8~24時間かけて投与する。

(2) Torsades de pointes ◆成人の場合、2gを数分かけて静注する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点と慎重投与

- ①高マグネシウム血症からマグネシウム中毒（血圧低下，中枢神経抑制，心機能抑制，呼吸麻痺等）を惹起することがあるので，投与中は慎重な観察（膝蓋腱反射，呼吸数減少，血中マグネシウム濃度測定等）を行う。
- ②慎重投与
- 腎機能障害のある患者◆排泄障害による高マグネシウム血症を惹起することがある。
 - 高マグネシウム血症の患者◆マグネシウム中毒
 - 低カルシウム血症の患者◆低カルシウム血症を助長することがある。
 - カリウム欠乏傾向のある患者◆低カリウム血症が誘発されることがある。
 - 糖尿病の患者◆10%ブドウ糖を含有しているものがある。
 - 尿崩症の患者◆水，電解質異常が悪化または誘発されることがある。
 - 心疾患のある患者◆洞房結節でのインパルス生成速度の遅延と伝導時間が延長することがある。

(2) 禁忌

- 重症筋無力症の患者◆アセチルコリンの放出抑制による骨格筋弛緩が起こることがある。
- 心ブロックの既往歴のある患者◆洞房結節インパルス生成速度の遅延と伝導時間が延長することがある。
- 低張性脱水症の患者◆低張性脱水症が悪化することがある。

(3) 副作用

- ①マグネシウム中毒◆眼瞼下垂，膝蓋腱反射の消失，筋緊張低下，心電図異常（房室ブロック，伝導障害），呼吸数減少，呼吸困難等がみられたら，投与を中止し，適切な治療を行う。血清マグネシウム濃度と中毒症状には次の表のような関係がある。

血清マグネシウム濃度 (mEq/L)	
1.5~2	正常値
4~8	治療域，マグネシウム補充療法時の目標濃度
5~10	心電図変化：PQ 間隔延長，QRS 幅拡大
7~10	膝蓋腱反射消失
10	呼吸抑制
15	呼吸麻痺・停止，不整脈（房室ブロック，伝導障害）
25~30	拡張期心停止

- ②その他◆嘔気，嘔吐の消化器症状や電解質異常が起こることがある。投与中止，減量などを行う。

- (4) 高齢者◆マグネシウムは，おもに腎臓から排泄されるので，腎機能低下がある高齢者では高い血中濃度が持続することがある。慎重投与を要する。

- (5) 小児◆人工心肺を用いた心臓手術後の不整脈が防止できると報告されている⁸⁾。二次救命処置における torsades de pointes や低マグネシウム血症を伴う心室細動/無脈性心室頻拍に，25~50 mg/kg（最大1回投与量 2g）を緩徐に投与する。

5) 参考文献

- （本ガイドラインにおいて，文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：I：ランダム化比較試験，II-a：非ランダム化比較試験，II-b：コホート研究または症例対照研究，II-c：時系列研究または非対照実験研究，III：権威者の意見，記述疫学）
- 大塚定徳，山口 巖：心不全とマグネシウム。Clin Calcium 2005；15：181-618（III）
 - Antman EM：Magnesium in acute myocardial infarction：timing is critical。Circulation 1995；92：2367-2372（動物実験）
 - Chia RY，Hughes RS，Morgan MK：Magnesium：a useful adjunct in the prevention of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage。J Clin Neurosci 2002；9：279-281（II-b）
 - Rowe BH，Camargo CA Jr：The role of magnesium sulfate in the acute and chronic management of asthma。Curr Opin Pulm Med 2008；14：70-76（III）
 - 澤田敦史，山蔭道明，佐藤順一，他：Mg²⁺ 添加輸液剤はレミフェンタニル麻酔後のシバリングを予防できるか？ 臨床麻酔 2008；32：607-611（II-b）
 - Seyhan TO，Tugrul M，Sungur MO，et al：Effects of three different dose regimens of magnesium on propofol requirements，haemodynamic variables and postoperative pain relief in gynaecological surgery。Br J Anaesth 2006；96：247-252（I）
 - Tramer MR，Schneider J，Marti R-A，et al：Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia。Anesthesiology 1996；84：340-734（I）
 - Dorman BH，Sade RM，Burnette JS，et al：Magnesium supplementation in the prevention of arrhythmias in pediatric patients undergoing surgery for congenital heart defects。Am Heart J 2000；139：522-528（II-b）

麻酔薬および麻酔関連薬 使用ガイドライン 第3版

公益社団法人日本麻酔科学会
2018年4月27日(第3版 第4訂)

章 目 次

第3版第4訂にあたって	2
第3版第4訂責任者小委員会委員一覧	2
提供形態・入手法・更新・パブリックコメント	3
PDF ファイルの「しおり」機能の使用方法	4
薬物名表記と索引での扱い方	4
I. 催眠鎮静薬	5
第3版 第4訂(2016.11.25) : 16項目	
II. 鎮痛薬・拮抗薬	41
第3版 第4訂(2018.4.27) : 17項目	
III. 静脈関連薬	86
第3版 第4訂(2015.3.13) : 4項目	
IV. 吸入麻酔薬	99
第3版 第4訂(2015.3.13) : 9項目	
V. 局所麻酔薬	123
第3版 第4訂(2015.3.13) : 8項目	
VI. 筋弛緩薬・拮抗薬	141
第3版 第4訂(2016.8.19) : 7項目	
VII. 輸液・電解質液	159
第3版 第4訂(2015.3.13) : 13項目	
VIII. 循環作動薬	183
第3版 第4訂(2015.3.13) : 40項目	
IX. 産科麻酔薬	279
第3版 第4訂(2015.3.13) : 38項目	
X. 小児麻酔薬	394
第3版 第4訂(2016.8.19) : 23項目	
XI. ペイン	458
第3版 第4訂(2018.4.27) : 64項目	
XII. その他	620
第3版 第4訂(2015.3.13) : 34項目	
更新履歴	709
執筆者一覧	724

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

第3版 第4訂にあたって

このガイドラインは、2003年初版が厚生労働省の支援で与五沢利夫先生を中心にして刊行され、第2版が2005年に、第3版が2009年に改訂された。前回責任者の白石義人先生は、「適応外使用に関して根拠を与えるという意味でガイドラインの位置づけは重要性を増した。」と書かれている。

2014年、東京地区の大学病院で起こったプロポフォールの医療事故に関する報道から、いわゆる禁忌薬の使用については社会の注目の的となった。

薬理作用に基づいて処方した適応外使用が、医師の裁量権の範囲であることは、昭和55年9月3日付保発第51号厚生省保険局長通知「保険診療における医薬品の取扱いについて」で認められている。一方で、禁忌とされる薬剤の使用をガイドライン上でどれだけ容認するかは、大きな問題である。今回の改訂においてもいくつかの薬剤において問題となったが、実際の医療現場において禁忌薬を使用する場合には、同意書などインフォームドコンセントを取って使用するのが現時点での最善策といえるかも

しれない。こうした時代であるがゆえに、ガイドラインの持つ意味は今後もより大きくなっていくと考えられる。

第3版以降は麻酔科学会ホームページ上で閲覧可能とし、製本の印刷配布は行わないこととなった。当ガイドラインは意見情報を随時収集し対応していくものであり、常時パブリックコメントを受け付けている。今後も修正を行って、多くの日本麻酔科学会員の日常診療、ひいては医学の発展に役立つことを期待したい。

最後になりましたが、このガイドラインの作成に尽力してくださった多くの執筆者や監修の先生、関係者の方々に深謝いたします。

2015年3月吉日

日本麻酔科学会 安全委員会
医薬品ガイドライン改定ワーキンググループ
ワーキンググループ長 竹内 護

医薬品ガイドライン改定ワーキンググループ

ワーキンググループ長 竹内 護

山蔭 道明	奥田 泰久	中尾 正和	加藤 孝澄
齋藤 洋司	中塚 秀輝	森松 博史	稲田 英一
奥富 俊之	長櫓 巧	讃井 将満	

医薬品適正評価対策専門部会

部会長 白石 義人	
中馬 理一郎	奥田 泰久
北村 晶	岩崎 達雄

麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版の提供形態と入手法

《提供形態》

本ガイドラインの初版ならびに第2版は、印刷した製本冊子の形態をとっていたが、今回改訂の第3版より、迅速なアップデートを図るために、印刷配布を行わずに、PDF データを作成して提供することに変更し、日本麻酔科学会ホームページで閲覧ならびにダウンロード可能とすることにした。

《PDF の公開 URL》

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

麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版の更新とパブリックコメント

《更新スケジュールと更新方法》

- 本ガイドラインの更新は、特にスケジュールを定めず適宜行う予定である。更新状況は、上記 URL にて確認されたい。
- 通常の更新は、サプリメント(補遺) PDF の作成・追記の形で行う。サプリメント PDF は、上記 URL から入手されたい。
- 1年に1回、本編 PDF にサプリメントの内容を反映させて、本編 PDF を改訂する予定である。
- 更新履歴は、後付けの更新履歴ページを参照されたい。

《パブリックコメント》

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

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

《参考》添付文書情報の入手方法

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

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

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

更新履歴

- 2009.12.25 第3版 成人領域(I章～VIII章) 公開
- 2010.7.30 2010年 第1補遺(第3版 初訂) 公開
(新規追加1項目, 改訂3項目, 執筆者一覧更新)
- 新規) VI. 筋弛緩薬・拮抗薬: スガマデクス ナトリウム
本邦における承認取得, 販売開始にあたり, 新たに項目を追加した。
- 改訂) VII. 輸液・電解質液: 膠質輸液 / ヒドロキシエチルデンプン配合剤
p.167 (輸-11) 「2) 適応」に「(5) その他, 重症患者管理における相対的な循環血液量低下」を追加した。
「3) 用法 (1) 成人②」にある高分子量製剤, 中分子量製剤, 低分子量製剤の平均分布量を変更した。
「同④」の最終部にある腎機能障害に関する部分を変更し, 対応する文献 4, 5 を新文献に変更した。「同⑦」の「分子量 450,000Da の製剤」を「高分子量ヒドロキシエチルデンプン製剤」に変更し, 「分子量が約 1/7 であり,」を削除した。「3) 用法 (2) 小児」の「通常体重 kg あたり, 10mL 以内を用いる。」を削除した。
p.168 (輸-12) 旧文献 4, 5 を削除し, 新文献を 4 として挿入し, 以降, 文献番号をずらした。
- 改訂) VII. 輸液・電解質液: D-マンニトール
p.178 (輸-22) 文献 2, 5, 7, 10 のエビデンス評価表記を追加または変更するとともに, 文献 9 を変更した。
- 改訂) VIII. 循環作動薬: エフェドリン塩酸塩
p.209 (循-29) 4) 注意点の「(2) 禁忌」を「(2) 慎重投与」に変更し, 「③慎重投与」を削除し, 「(2) の③ a)～f)」をそれぞれ「(2) の③～⑧」に変更した。
- 更新) 執筆者一覧(第3版)
- 2012.3.30 第3版 第2訂 産科・小児領域(IX章, X章) 公開
産科・小児領域の公開に伴い, 一部改訂
(新規 61 項目, 改訂 5 項目, 執筆者一覧更新)
- 新規) IX. 産科麻酔薬(37 項目), X. 小児麻酔薬(24 項目)
- 改訂) II. 鎮痛薬・拮抗薬: フェンタニル塩酸塩
p.59 (痛-22) 「1) 薬理作用 (2) 薬効」の 3 段落目の「一般に積極的な気道管理が可能な手術室や回復室, そして ICU での術後鎮痛の使用に限定される。呼吸状態のモニタリング下であれば硬膜外投与も可能である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。
- 改訂) II. 鎮痛薬・拮抗薬: ブプレノルフィン塩酸塩
p.65 (痛-28) 「4) 注意点 (1) 禁忌」の「⑥妊婦または妊娠している可能性のある婦人」を削除した。
p.66 (痛-29) 「(3) 妊産婦, 授乳婦等」を削除し, 以降, 番号をずらした。
- 改訂) V. 局所麻酔薬: リドカイン塩酸塩
p.132 (局-11) 「3) 用法」の冒頭に, 使用状況と局所麻酔薬中毒の回避法と対処法を追加した。「4) 注意点 (1) 基本的注意点」の「②硬膜外・中枢神経疾患および脊髄脊髄に腫瘍ないし結核等がある患者では, 病状が増悪することがある。」「③血液凝固障害や抗凝固薬投与中の患者では, 血腫形成や脊髄への障害をきたすことがあり, 脊柱に著明な変形がある場合は脊髄や神経の損傷を起こすことがある。」「⑤アルカリ性注射液(炭酸水素ナトリウム液等)との配合により, リドカインが析出する。」を削除した。
- 改訂) V. 局所麻酔薬: ロピバカイン塩酸塩水和物
p.137 (局-16) 「4) 注意点」に「(2) 血管内誤注入」を追加した。
- 改訂) VIII. 循環作動薬: アドレナリン
p.188 (旧 p.186) (循-6) 「3) 用法 (7) 局所麻酔薬の血管内誤投与の早期診断」の調製法を「10mL に対して 0.2mL」を「20mL に対して 0.1mL」に変更した。
- 更新) 執筆者一覧(第3版)
- 2012.10.31 第3版 第3訂 ペイン・その他領域(XI章, XII章) 公開
ペイン・その他領域の公開に伴い, 一部改訂
(新規 107 項目, 改訂 3 項目, 執筆者一覧更新)
- 新規) XI. ペイン(75 項目), XII. その他(32 項目)
- 改訂) II. 鎮痛薬・拮抗薬: フェンタニル塩酸塩
p.60 (痛-23) 「3) 用法 (フェンタニル注射液について) (2) 激しい疼痛(術後疼痛, 癌性疼痛など)に対する鎮痛②硬膜外投与」の「術後痛に対しては, 25～100 μ g を単回投与し, 25～100 μ g/hr で持続投与を行う⁶⁾。」を「a) 術後痛 ◆添付文書では, 25～100 μ g を単回投与し, 25～100 μ g/hr で持続投与するとあるが, 本邦における臨床用量より明らかに多い。少なくとも初期投与量はより減量し, 呼吸数など患者の臨床症状を観察しながら増減する。」に変更した。

改訂)IX. 産科麻酔薬：フェンタニルクエン酸塩

p.336 (産-56) 「3) 用法(フェンタニル注射液について) (2) 激しい疼痛(術後疼痛など)に対する鎮痛②硬膜外投与」の「術後痛に対しては、25~100 µg を単回投与し、25~100 µg/hr で持続投与を行う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。

改訂)X. 小児麻酔薬：フェンタニルクエン酸塩

p.422 (児-34) 「3) 用法(フェンタニル注射液について) (2) 激しい疼痛(術後疼痛、癌性疼痛など)に対する鎮痛②硬膜外投与」の「術後痛に対しては、25~100 µg を単回投与し、25~100 µg/hr で持続投与を行う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い。少なくとも初期投与量はより減量し、呼吸数など患者の臨床症状を観察しながら増減する。」に変更した。

更新)執筆者一覧(第3版)

2015.3.13 第3版第4訂

一部改訂(新規6項目, 削除21項目, 改訂)

新規)IV. 吸入麻酔薬(1項目: デスフルラン), IX. 産科麻酔薬(1項目: スガマデクスナトリウム), X. 小児麻酔薬(1項目: デスフルラン), XI. ペイン(1項目: トラマドール塩酸塩 / アセトアミノフェン合剤), XII. その他(2項目: アルガトロバン, トラネキサム酸)

削除)III. 静脈麻酔薬(1項目: デクスメトミジン), IV. 吸入麻酔薬(1項目: ハロタン), VI. 筋弛緩薬・拮抗薬(1項目: バンクロニウム臭化物), VIII. 循環作動薬(1項目: トラゾリン塩酸塩), X. 小児麻酔薬(2項目: イソフルラン, スキサメニウム塩化物水和物), XI. ペイン[12項目: エスタゾラム, オキサゾラム, ジアゼパム, ゴピクロン, トリアゾラム, ニトラゼパム, ヒドロキシジンパモ酸塩(塩酸塩), フルニトラゼパム, フルラゼパム塩酸塩, プロチゾラム, 桂枝加朮附湯エキス, ブシ(附子)末]

改訂)I. 催眠鎮静薬：オキサゾラム

p.8 (眠-4) 3) 用法の(2)麻酔前投薬に、「ただし、添付文書上は体重50kgであれば100mgまで可ということではあるが、不眠時使用量が1回20mgまでであること、また臨床試験でも1日量60mgまでの投与実績しかないことに留意すべきである。」を追加した。

改訂)I. 催眠鎮静薬：ジアゼパム

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

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

改訂)I. 催眠鎮静薬：デクスメトミジン塩酸塩

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

改訂)I. 催眠鎮静薬：ニトラゼパム

p.21 (眠-17) 2) 適応の「(1)不眠症」を「(1)不眠症(特に、中途覚醒や早朝覚醒など睡眠の維持に問題のあるタイプの不眠症)」に変更した。4) 注意点の(1)基本的注意点の解説中、「転倒・転落²⁾や」を加えて「眠気, 注意力・集中力・反射運動神経の低下をきたすことがあるため、転倒・転落²⁾や自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意する。」のように変更した。(4)副作用に、「眩暈, 頭痛, 脱力が生じる」を追加した。

改訂)I. 催眠鎮静薬：ヒドロキシジンパモ酸塩, ヒドロキシジン塩酸塩

p.22 (眠-18) 1) 薬理作用(1)作用機序に「②第1世代抗ヒスタミン薬は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・膀胱痛などの症状を呈する原因不明の難治性疾患である間質性膀胱炎に対するヒドロキシジンの有用性が報告されており⁵⁾、ペインクリニック領域で有効な可能性がある。」を追加した。3) 用法に、新たに「(1)基本的注意」として、剤形や用量に関する説明を挿入し、元の(1)以降の番号にずらした。

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

疹性膿疱症¹²⁾, ヒヒ症候群¹³⁾が報告されている。」を追加した。

改訂)I. 催眠鎮静薬：フルニトラゼパム

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

改訂)I. 催眠鎮静薬：フルマゼニル

p.27 (眠-23) 2) 適応 (2) 中の「～逆説反応の消失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) 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。

改訂)I. 催眠鎮静薬：プロチゾラム

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

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

改訂)I. 催眠鎮静薬：ミダゾラム

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

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

改訂)II. 鎮痛薬・拮抗薬：インドメタシン

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

改訂)II. 鎮痛薬・拮抗薬：ケトプロフェン

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

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

改訂)II. 鎮痛薬・拮抗薬：フェンタニルクエン酸塩

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

改訂)II. 鎮痛薬・拮抗薬：ブプレノルフィン塩酸塩

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

改訂)III. 静脈関連薬：ケタミン塩酸塩

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

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

- p.88 (静-3) 4) 注意点(1) 基本的注意点の④を、元の「④ケタミンは、口腔内および気道分泌物を増加させ、気道閉塞・喉頭痙攣誘発の危険性因子となるため、分泌物抑制薬としてアトロピンの事前投与が推奨される。」から「④ケタミン投与後の有害事象として、筋緊張の亢進と嘔気・嘔吐が高頻度に認められる。喉頭痙攣や口腔・気道分泌物の増加は稀であるため、アトロピンの事前投与は必ずしも必要ない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)禁忌の中にあつた慎重投与の「①急性・慢性アルコール中毒患者」と「②β遮断薬を使用中の患者」を(4)慎重投与に移動し、以降の番号をずらした。「③痙攣および痙攣性疾患患者」を「③痙攣発作の既往歴のある患者」に変更した。(5)副作用①重大な副作用 a) 急性心不全を「急性心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。」のように変更した。c) 痙攣に元あつた「ケタミンによる麻酔時には咽喉頭反射が維持されているので、咽喉頭に機械的刺激を与えると、喉頭痙攣を生じることがある。」を削除した。d) 覚醒時反応の内容を「浮遊感覚、鮮明な夢(悪夢など)、幻覚、譫妄状態などが出現する。これらの現象は小児より成人に、男性より女性に多いとされている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。

改訂)Ⅲ. 静脈関連薬：ドロペリドール

- p.90 (静-5) 1) 薬理作用の(2)薬効の③の解説に「ドロペリドールの術後嘔気と術後嘔吐の予防効果は同等であるが、その作用時間は短い⁵⁾。」を追加した。2) 適応(1)制吐作用を、「ドロペリドールの使用量は2.5mgを超えない。術後嘔気嘔吐ハイリスク群ではデキサメタゾン8mgと併用する⁶⁾。」に変更した。(2)硬膜外微量オピオイド注入の際の嘔気・嘔吐の予防の2文目を「米国食品医薬品局(FDA)は2001年12月に、2.5mgを超えるドロペリドールの使用に関して警告文を発出し、ドロペリドールの適応を制吐薬のみに限定した⁷⁻¹⁰⁾。」のように変更した。3) 使用法(1)制吐薬の解説に、「小児(>2歳)では10μg/kgを静注する¹¹⁾。」を追加し、3文目にあつた術後嘔気・嘔吐予防での使用法を「術後嘔気・嘔吐の予防には成人では1.0~1.25mgを麻薬投与前に静注する^{5,6,12)}。」のように変更した。

- p.91 (静-6) 4) 注意点(1) 基本的注意点の冒頭の解説に、「ドロペリドールは、用量依存性に傾眠傾向となる。」と「錐体外路症状や情動不穏などの副作用には用量依存性が認められない¹²⁾。」を追加した。(2)QT延長とTdPの3段落目の後半、6行目以降を「その後、術後嘔気・嘔吐を研究する有識者から、術後嘔気・嘔吐に低用量(2.5mg未満)のドロペリドールが長く安全に使用されてきたこと、Black Box Warningの結論を導き出した統計解析に交絡因子が多いことなどの反論があつた。米国FDAの麻酔・生命維持薬諮問委員会は、ドロペリドールの低用量使用は承認適応外であり、Black Box Warningに該当しないので、各医師の裁量に任せるとした¹⁹⁾。」に変更し、末尾に「嘔気・嘔吐予防目的でドロペリドール2.5mgを静注後に、プロポフォルで麻酔導入すると、QTcが延長するので注意する²⁰⁾」を追加した。

改訂)Ⅲ. 静脈関連薬：バルビツール酸

- p.93 (静-8) 3) 使用法(3)電気痙攣療法の際の麻酔では、参考文献を変更して内容を改訂した。後半の《Cuff method》の末尾に「痙攣脳波の持続時間は運動発作の持続時間より有意に長く、今日では脳波モニタリングは必須であると考えられているため^{12,13)}、cuff methodは必須のモニタリング法ではなくなりつつある。」を追加した。(4)痙攣重積症に対する治療では、中ほどにある使用法を「チオペンタールの場合、3~5mg/kgをボラス投与し、burst suppressionが得られるまで1~2mg/kgのボラス投与を2~3分の間隔で繰り返す。その後3~7mg/kg/hrの持続注入を24時間以上継続する。」のように変更した。

- p.93 (静-8) 3) 使用法(5)脳保護では、参考文献を変更して内容を改訂した。

改訂)Ⅲ. 静脈関連薬：プロポフォル

- p.96 (静-11) 3) 使用法の(1)~(3)を箇条書きにして整理するとともに、(1)全身麻酔の導入および維持に「④プロポフォルには鎮痛作用、筋弛緩作用がないので、症例に応じてオピオイド(レミフェンタニル、フェンタニル)の全身投与、区域麻酔による鎮痛と、筋弛緩薬の投与を行う。」を追加した。

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

再投与により症状が再発することがある。また本剤の添加剤と組成が類似の静注脂肪輸液に過敏症の既往歴のある患者にも投与しない。」を追加した。(4)副作用の②の末尾に「一方で卵アレルギー患者にはプロポフォールは安全に使用できるという報告もある¹⁰⁾。」を追加した。

改訂)IV. 吸入麻酔薬：セボフルラン

p.100 (吸-2) 1)薬理作用(2)薬効③呼吸・循環器系への作用の2文目を「気道刺激性は少ない⁶⁾。」に変更し、末尾の1文を「セボフルラン単独麻酔中のカテコラミン投与による不整脈発生は揮発性吸入麻酔薬の中では比較的少ない⁸⁾。」に変更した。

改訂)IV. 吸入麻酔薬：エンフルラン

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

改訂)V. 局所麻酔薬：レボプロピバカイン塩酸塩

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

改訂)V. 局所麻酔薬：ロピバカイン塩酸塩

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

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

改訂)VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：スガマデクスナトリウム

p.144 (筋-4) 1)薬理作用(3)薬物動態を箇条書きにした。

p.145 (筋-5) 4)注意点に「(1)基本的注意点」を追加し、以降番号をずらした。(2)禁忌の解説を「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」に変更した。(5)高齢者では、元からあった内容を①とし、新たに「②PTCが1~2と深部遮断時にスガマデクス4mg/kgを投与した場合、TOF比0.9への回復は20~50歳では1.3分、70歳以上で3.6分であった¹⁰⁾。」を追加した。(6)妊娠婦、授乳婦では、元の①の代わりに「①胎児への移行」として内容を変更し、元の②の代わりに「②母乳への移行」として内容を変更し、新たに「③催奇形性」を追加した。(8)相互作用に、「①ステロイド環を有するステロイドホルモンとは複合体を形成しない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。

改訂)VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：ネオスチグミン酸メチル硫酸塩、ネオスチグミン臭化物

p.151 (筋-11) 3)使用法(1)非脱分極性筋弛緩薬の作用の拮抗で、元の1段落目を②と③に分け、③の筋弛緩効果の回復判定は内容を変更した。新たに「①本剤の投与は筋弛緩モニターによる回復または自発呼吸の発現を確認した後に行う。筋弛緩モニターを使用している場合には、尺側神経刺激下に母指内転筋反応でのTOFカウント:4以上を確認後に本剤を投与する⁵⁾。」を追加した。元の2段落目は④とした。

改訂)VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：ベクロニウム臭化物

p.153 (筋-13) 1)薬理作用(1)作用機序の1段落目の末尾の2文を「筋収縮の阻害には、受容体の75%がベクロニウムで占拠される必要がある。ベクロニウムはアセチルコリンと競合し、正常の収縮を阻害する。」に変更した。(2)薬効ならびに(3)薬物動態では、パンクロニウムに関する内容を削除した。

改訂)VII. 輸液・電解質液：アルブミン製剤

p.162 (輸-4) 3)使用法の3段落目の中ほど、元あった「SAFE studyでは～見つけることが大切であると⁵⁾。」を削除した。

改訂)VII. 輸液・電解質液：輸液類(晶質液、開始液(乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液、重炭酸リンゲル液)、維持液)

p.182 (輸-24) ●維持液の薬理作用の冒頭を「いわゆる3号液。」から「絶食などに伴う水分の不足を補うための輸液。」に変更した。

改訂)VIII. 循環作動薬：アドレナリン

p.188 (循-6) 4)注意点(3)慎重投与①で、「①ハロタン等の揮発性吸入麻酔薬」を「①揮発性吸入麻酔

薬」に変更し、中ほどの「セボフルラン、イソフルランはハロタンに比べて安全とされている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。

改訂) VIII. 循環作動薬：アルプロスタジル、アルプロスタジルアルファデクス

p.200 (循-18) 1) 薬理作用 (2) 薬効①血圧低下作用の後半にあった「臨床試験 350 例において低血圧麻酔における血圧下降の有効率は 80%、出血減少の有効率は 70%、術中異常高血圧における血圧下降度の有効率は 83%であった^{4,5)}。」を削除した。

改訂) VIII. 循環作動薬：エフェドリン塩酸塩

p.210 (循-28) 2) 適応の冒頭の保険適応範囲を「注射剤では次の (1), (3), (4) が保険適応となる。」に変更した。3) 用法 (1) 注射剤①の 2 文目を「1 アンプル (40mg/1mL) を生食 7～9mL にて希釈して、4～5mg/1mL の溶液として適宜 1～2mL 静注する。」に変更した。

改訂) VIII. 循環作動薬：ニカルジピン塩酸塩

p.235 (循-53) 1) 薬理作用 (2) 薬効③冠血流増加作用の 2 文目を「冠盗血現象は起こさない。」に変更した。2) 適応 (1) 周術期の異常高血圧、高血圧緊急症の④他で、「妊娠中毒症」の表現を「妊娠高血圧症候群」に変更した。4) 注意点で、新たに「(2) 警告」として「脳出血急性期の患者や脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者に投与する場合には、緊急対応が可能な医療施設において、最新の関連ガイドライン^{30,31)}を参照しつつ、血圧等の患者の状態を十分にモニタリングしながら投与すること。」を挿入し、以降番号をずらした。(4) 副作用に、「呼吸困難」を追加した。

改訂) VIII. 循環作動薬：硫酸マグネシウム水和物

p.277 (循-95) 添付文書の改訂に伴い、2) 適応の冒頭の解説を「同じ硫酸マグネシウムであっても保険適応上は、切迫早産に対してはマグセント[®]注、子癇予防および治療には静注用マグネゾール[®]またはマグセント[®]注を用いる。」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：アドレナリン

p.283 (産-5) 4) 注意点 (4) 慎重投与①で、「①ハロタン等の揮発性吸入麻酔薬」を「①揮発性吸入麻酔薬」に変更し、中ほどの「セボフルラン、イソフルランはハロタンに比べて安全とされている²³⁾。」を「揮発性吸入麻酔薬の中では、セボフルラン、イソフルランは比較的安全とされている²³⁾。」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：アルプロスタジル、アルプロスタジルアルファデクス

p.287 (産-9) 1) 薬理作用 (2) 薬効①血圧低下作用の後半にあった「臨床試験 350 例において低血圧麻酔における血圧下降の有効率は 80%、出血減少の有効率は 70%、術中異常高血圧における血圧下降度の有効率は 83%であった^{4,5)}。」を削除した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：イソフルラン

p.290 (産-12) 1) 薬理作用 (2) 薬効②中枢神経作用の b) 脳血流に元あったハロタンとエンフルランの数値を削除した。⑤循環器系への作用の末尾の 1 文を「心筋のアドレナリンに対する感受性を軽度高める。」に変更した。⑥肝臓への作用の解説中、ハロタンとエンフルランの表現を削除した。

p.291 (産-13) 3) 用法の冒頭の解説を「産科領域では、前回帝王切開既往や胎児機能不全などの帝王切開時に使用されることもある。ただし様々な要素が胎児に影響を与える。」に変更した。4) 注意点 (4) 併用禁止薬物①アドレナリンの冒頭部より「ハロタンよりも心室性不整脈を惹起しにくい」を削除した。(5) 妊婦の最終段落を「2003 年に生後 7 日目のラットにイソフルラン 6 時間の麻酔が神経変性を増加させ、その後の脳の高次機能に影響を与えたという論文¹⁷⁾以降、ヒトに対する周産期・小児期の麻酔の安全性について議論が続いている。」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：エフェドリン塩酸塩

p.293 (産-15) 2) 適応の冒頭の保険適応範囲を「注射剤では次の (1), (3), (4) が保険適応となる。」に変更した。3) 用法 (1) 注射剤①の 2 文目を「1 アンプル (40mg/1mL) を生食 7～9mL にて希釈して、4～5mg/1mL の溶液として適宜 1～2mL 静注する。」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：オキシトシン

p.296 (産-18) 3) 用法 (2) 帝王切開術ほかの①点滴静注法に、「一般的には、最初子宮が収縮し出血がコントロールできるまでは 200mU/min で開始した後、安定すれば回復室までは 5 分の 1～10 分の 1 に減量、その後中止する。帝王切開術に単回緩徐投与して有効な子宮収縮が得られるオキシトシンの必要量 (ED₉₀) は陣痛が発来していない妊婦では、0.35 単位²⁾、オキシトシンを用いた分娩誘発をしている妊婦では 2.99 単位であった³⁾。持続投与する場合の ED₉₀ は 0.29U/min であった⁴⁾。」を追加した。

p.297 (産-19) 4) 注意点 (1) 基本的注意点に、「⑨循環器以外の副作用には、嘔気嘔吐、頭痛、フラッシングがある。」と「⑩新生児に対する副作用には痙攣、昏睡、高ビリルビン血症、網膜出血の報告もある」を追加した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：ケタミン塩酸塩

p.298 (産-20) 1) 薬理作用 (1) 作用機序を変更した。(2) 薬効の「①麻酔・鎮痛作用」を「鎮痛作用は麻

酔作用より少ない投与量で発現する³⁾。皮膚、筋肉、骨などの体性神経系の痛みに対し強い鎮痛作用を持ち、手術に必要な無痛状態が得られる。」に変更した。④その他の作用のd)に「最近の研究から、適切な呼吸管理のもとにケタミンを使用する場合、頭蓋内圧上昇は認められないと報告されている⁴⁾」を追加した。(3)薬物動態を変更した。2)適応の冒頭の解説を「添付文書上、手術・検査および処置時の全身麻酔および吸入麻酔の導入に使用できる。検査・処置時や区域麻酔における鎮痛・鎮静にも使用される。」に変更し、(1)以降を整理して並べ替えた。3)使用方法では、元の「(1)手術、検査、および処置時の麻酔」は、「①投与量」の解説と「②注意事項」を削除し、「(1)全身麻酔および吸入麻酔の導入」に変更した。元の「(2)外科手術後の鎮痛、熱傷の処置時の鎮痛」を削除した。新たに「(2)検査・処置時の鎮静」、「(3)プロポフォルと併用による鎮静」、「(4)電気痙攣療法の際の麻酔」を追加した。

p.299 (産-21) 4) 注意点(1)基本的注意点の④を、元の「④ケタミンは、口腔内および気道分泌物を増加させ、気道閉塞・喉頭痙攣誘発の危険性因子となるため、分泌物抑制薬としてアトロピンの事前投与が推奨される。」から「④ケタミン投与後の有害事象として、筋緊張の亢進と嘔気・嘔吐が高頻度に認められる。喉頭痙攣や口腔・気道分泌物の増加は稀であるため、アトロピンの事前投与は必ずしも必要ない³⁾。」に変更した。元あった「(2)産科領域における注意点」は(7)に移動した。(2)薬物相互作用で、元の「②β遮断薬」と「③急性・慢性アルコール中毒患者」を削除した。(3)禁忌の中にあつた慎重投与の「①急性・慢性アルコール中毒患者」と「②β遮断薬を使用中の患者」を(4)慎重投与に移動し、以降の番号をずらした。「③癲癇および痙攣性疾患患者」を「③痙攣発作の既往歴のある患者」に変更した。(5)副作用①重大な副作用a)急性心不全を「急性心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。」のように変更した。c)痙攣に元あった「ケタミンによる麻酔時には咽喉頭反射が維持されているので、咽喉頭に機械的刺激を与えると、喉頭痙攣を生じることがある。」を削除した。d)覚醒時反応の内容を「浮遊感覚、鮮明な夢(悪夢など)、幻覚、譫妄状態などが出現する。これらの現象は小児より成人に、男性より女性に多いとされている^{1,2)}。悪夢や幻覚は覚醒により消失するが、ケタミン使用の数週間後まで再発(flashbacks)の報告がある¹⁾。覚醒時反応の予防として、ジアゼパム(0.15～0.3mg/kg)などのベンゾジアゼピン系鎮静薬やバルビツール酸系鎮静薬を併用投与する¹⁾。」のように変更した。②その他の副作用のd)その他を変更した。「(6)高齢者」を新たに追加した。

p.300 (産-22) 4) 注意点(7)産科領域における注意点〔以前は(2)〕の②無痛分娩の末尾の1文を「したがって、有益性を吟味して、投与する際でも最低量を用いるべきである。」に変更した。

改訂)IX. 産科麻酔薬：ジアゼパム

p.301 (産-23) 1)薬理作用の(2)薬効に「④催眠増強作用」を追加した。(3)薬物動態の解説の末尾の1文を「鎮静薬として麻酔の導入や維持に用いられたが、最近ではより作用時間の短いミダゾラムが多く用いられる。」に変更した。2)適応に、「(4)その他：①痛みに伴う不安、不眠、②緊張性頭痛、顎関節症、腰痛症などの筋緊張を伴う痛み、③急性痛、神経障害性痛、癌性痛に伴う不安、不眠」を新たに追加した。

p.302 (産-24) 4) 注意点に「(5)相互作用」を追加した。

改訂)IX. 産科麻酔薬：スキサメトニウム塩化物水和物

p.310 (産-32) (5)産科領域における注意点①胎盤通過性の冒頭の1文を「臨床使用量での胎盤通過性はほとんど認められない⁷⁾」に変更した。

改訂)IX. 産科麻酔薬：セボフルラン

p.311 (産-33) 1)薬理作用(2)薬効③呼吸・循環器系への作用の2文目を「気道刺激性は少ない¹⁰⁾。」に変更し、末尾の1文を「セボフルラン単独麻酔中のカテコラミン投与による不整脈発生は揮発性吸入麻酔薬の中では比較的少ない¹²⁾。」に変更した。

改訂)IX. 産科麻酔薬：デスフルラン

p.315 (産-37) 1)薬理作用の(1)～(3)を大幅に変更した。「(4)胎盤透過性」は、4)注意点(4)妊産婦、授乳患者への使用と重複していたため削除した。2)適応を「全身麻酔の維持◆気道刺激性が強いため、基本的に全身麻酔のマスク導入(小児では緩徐導入を含む)には適さない。」に変更した。3)使用方法を大幅に変更した。

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

改訂)IX. 産科麻酔薬：ドロペリドール

p.322 (産-44) 1)薬理作用の(2)薬効の③の解説に「ドロペリドールの術後嘔気と術後嘔吐の予防効果は同等であるが、その作用時間は短い⁵⁾。」を追加した。2)適応(3)硬膜外微量オピオイド注入の際の嘔気・

嘔吐の予防の2文目を「米国食品医薬品局 (FDA) は2001年12月に、2.5mgを超えるドロペリドールの使用に関して警告文を发出し、ドロペリドールの適応を制吐薬のみに限定した^{7~10)}。」のように変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：ニカルジピン塩酸塩

p.325 (産-47) 1) 薬理作用 (2) 薬効③冠血流増加作用の2文目を「冠盗血現象は起こさない。」に変更した。2) 適応 (1) 周術期の異常高血圧、高血圧緊急症の④他で、「妊娠中毒症」の表現を「妊娠高血圧症候群」に変更した。

p.326 (産-48) 4) 注意点で、新たに「(2) 警告」として「脳出血急性期の患者や脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者に投与する場合には、緊急対応が可能な医療施設において、最新の関連ガイドライン^{30,31)}を参照しつつ、血圧等の患者の状態を十分にモニタリングしながら投与すること。」を挿入し、以降番号をずらした。(4) 副作用に、「呼吸困難」を追加した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：バルビツール酸

p.333 (産-55) 4) 注意点 (3) 妊婦の①の末尾の「昇圧薬としては $\alpha\beta$ 作用のバランスのとれたエフェドリンが今のところ推奨されている¹²⁾。」を削除した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：フェンタニルクエン酸塩

p.339 (産-61) 冒頭にあった「フェンタニルクエン酸塩の貼付剤 (パッチ剤) については、XI. ペイン の「フェンタニルクエン酸塩 (貼付剤を含む)」の頁を参照のこと。」を「フェンタニルクエン酸塩の貼付剤 (パッチ剤) や、バツカル錠、舌下錠については、XI. ペイン の「フェンタニルクエン酸塩 (貼付剤・バツカル錠・舌下錠を含む)」の頁を参照のこと。」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：プピバカイン塩酸塩

p.344 (産-66) 3) 使用法 (2) 無痛分娩①硬膜外麻酔の投与例で元あった「0.1 ~ 0.125% プピバカイン～」を「0.0625 ~ 0.125% プピバカイン～」に変更した。②脊髄も膜下麻酔+硬膜外麻酔の投与例で元あった「持続硬膜外注入として0.1% プピバカイン～」を「持続硬膜外注入として0.0625% プピバカイン～」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：ププレノルフィン塩酸塩

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

p.347 (産-69) 4) 注意点 (4) 妊産婦、授乳婦等に「⑥授乳中の婦人では、本剤が母乳中に移行する可能性があるため、有益性を吟味して慎重に投与する。」を追加した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：プロポフォール

p.349 (産-71) 1) 薬理作用 (2) 薬効の冒頭に解説として「催眠作用、鎮静作用、抗不安作用がある。鎮痛作用はない。」を追加した。

p.350 (産-72) 4) 注意点 (1) 基本的注意点に「⑩プロポフォール投与後は、本薬の影響が完全に消失するまでは、呼吸・循環動態の監視を継続する。日帰り手術では自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事しないように患者に注意する。」を追加した。(2) 禁忌の「①本薬または本薬の成分(ダイズ油、卵黄レシチンなど)に対し過敏症の既往歴のある患者」に、解説として「本剤の投与により過敏症状を呈した患者では、再投与により症状が再発することがある。また本剤の添加剤と組成が類似の静注脂肪輸液に過敏症の既往歴のある患者にも投与しない。」を追加した。(4) 副作用の②の末尾に「一方で卵アレルギー患者にはプロポフォールは安全に使用できるという報告もある¹¹⁾。」を追加した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：ベクロニウム臭化物

p.352 (産-74) 1) 薬理作用 (2) 薬効ならびに (3) 薬物動態では、パンクロニウムに関する内容を削除した。

p.353 (産-75) 4) 注意点 (2) 産科領域における注意点の①の2文目にあった「現実にはほとんどの施設でベクロニウムが使用されており、」を削除した。②にあったパンクロニウムに関する内容を削除した。(3) 相互作用①筋弛緩薬間の相互作用のb)を削除した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：ペンタゾシン、ペンタゾシン塩酸塩

p.355 (産-77) 2) 適応の4)を「(4) 無痛分娩」に変更した。3) 使用法の(2)を「(2) 無痛分娩」に変更し、解説の2文目に「分娩直後の」を挿入して、「分娩時のペンタゾシン投与による分娩直後の新生児の呼吸抑制に備えて、」に変更した。

p.356 (産-78) 4) 注意点 (3) 分娩時の投与の冒頭の説明を「出生直後に新生児に呼吸抑制があらわれることがあるので、新生児の蘇生ができる体制が必要である。」に変更した。①と②にあった「分娩時の鎮痛」を「無痛分娩」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：ミダゾラム

p.358 (産-80) 1) 薬理作用 (2) 薬効を「鎮静作用、睡眠作用、麻酔増強・筋弛緩作用、抗痙攣作用、大脳

辺縁系に対する抑制作用を持つ。」に変更した。(3)薬物動態の①の解説を追加し、⑤を「⑤胎盤通過性、胎児循環への移行、乳汁中への移行が認められる。」に変更した。3) 使用法は、I. 催眠鎮静薬の項と同じ内容とした。

p.359 (産-81) 元の4) 注意点の(1)～(2)の内容を、(2)～(7)に整理するとともに、「(1)用量調節」を追加した。

p.360 (産-82) 4) 注意点に「(8)禁忌」を追加した。

改訂)IX. 産科麻酔薬：モルヒネ塩酸塩、モルヒネ硫酸塩

p.368 (産-90) 3) 使用法(5)無痛分娩における使用①静注・筋注で、元の「局所麻酔」を「区域麻酔」に変更した。②硬膜外投与・脊髄くも膜下投与で、元の「～現在ではほとんど用いられない。」を「～現在ではあまり用いられない。」に変更した。

改訂)IX. 産科麻酔薬：硫酸マグネシウム水和物

p.375 (産-97) 1)薬理作用(2)薬効に「③産科領域においても、NMDA 受容体遮断効果ゆえ鎮痛効果を発揮する^{1～5)}」を追加した。2)適応に「(6)無痛分娩および帝王切開術時の鎮痛補助」を追加した。

p.376 (産-98) 3) 使用法に、「(3)持続静注」、「(4)脊髄くも膜下腔への投与」と「(5)硬膜外腔への投与」を追加した。4) 注意点(1)基本的注意点と副作用①で、マグセント注の効能追加について、「～、2013年3月の添付文書改訂で、マグセント[®]注の効能・効果に、重症妊娠高血圧症候群における子癇の発症抑制および治療が追加された。」と追加した。副作用について、⑪(イレウス)、⑫(横紋筋融解症)、⑬(低マグネシウム血症の解説)、⑭(高マグネシウム血症の対策)を追加した。(3)相互作用に「⑥バルビツレート、催眠薬、麻酔薬◆併用により呼吸抑制を起こすことがある。」を追加した。

改訂)IX. 産科麻酔薬：レボピバカイン塩酸塩

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

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

改訂)IX. 産科麻酔薬：レミフェンタニル

p.383 (産-105) 3) 使用法(2)経膈分娩時の鎮痛②の中で、元あった「～持続投与量を0.1μg/kg/minまで漸増させる方法が、母児への副作用の出現が少なく、局所麻酔への転向も5%と少なかったと報告されている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。

改訂)IX. 産科麻酔薬：ロピバカイン塩酸塩

p.390 (産-112) 1)薬理作用(1)作用機序に、「ただし、臨床的に同じ麻酔効果を発現するには、ロピバカインはプピバカインやレボピバカインに比較して1.3～1.5倍の用量が必要である。等用量を投与する場合には、ロピバカインの中枢神経毒性や心毒性はプピバカインおよびレボピバカインよりも低いと考えるべきである。」を追加した。2)適応に「(3)術後鎮痛(持続硬膜外投与)」と「(4)浸潤麻酔」を追加した。また、ロピバカインの一部の適応外使用が保険診療として認められたことについての解説を追加した。

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

改訂)X. 小児麻酔薬：デクスメトミジン塩酸塩

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

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

改訂)X. 小児麻酔薬：ドロペリドール

p.417 (児-24) 1)薬理作用の(2)薬効の③の解説に「ドロペリドールの術後嘔気と術後嘔吐の予防効果は同等であるが、その作用時間は短い⁵⁾。」を追加した。2)適応(1)制吐作用の解説に「ドロペリドールの使用量は2.5mgを超えない。術後嘔気嘔吐ハイリスク群ではデキサメタゾン8mgと併用する⁶⁾。」を追加した。(2)硬膜外微量オピオイド注入の際の嘔気・嘔吐の予防の2文目を「米国食品医薬品局(FDA)は2001年12月に、2.5mgを超えるドロペリドールの使用に関して警告文を発出し、ドロペリドールの適応を制吐薬のみに限定した^{7～10)}。」のように変更した。

改訂)X. 小児麻酔薬：フェンタニルクエン酸

p.424 (児-31) 冒頭にあった「フェンタニルクエン酸塩の貼付剤(パッチ剤)については、XI.ペインの「フェ

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

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

改訂) X. 小児麻酔薬: プロポフォール

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

p.432 (児-39) 4) 注意点(4) 副作用の②の末尾に「一方で卵アレルギー患者にはプロポフォールは安全に使用できるという報告もある¹⁴⁾。」を追加した。

改訂) X. 小児麻酔薬: ベクロニウム臭化物

p.435 (児-42) 1) 薬理作用(2) 薬効では、パンクロニウムに関する内容を削除した。

改訂) X. 小児麻酔薬: ミダゾラム

p.441 (児-48) 1) 薬理作用(2) 薬効を「鎮静作用, 睡眠作用, 麻酔増強・筋弛緩作用, 抗痙攣作用, 大脳辺縁系に対する抑制作用を持つ。」に変更した。

改訂) X. 小児麻酔薬: ロピバカイン塩酸塩

p.455 (児-62) 1) 薬理作用(1) 作用機序に、「ただし、臨床的に同じ麻酔効果を発現するには、ロピバカインはプビバカインやレボプビバカインに比較して1.3~1.5倍の用量が必要である。等用量を投与する場合には、ロピバカインの中樞神経毒性や心毒性はプビバカインおよびレボプビバカインよりも低いと考えるべきである。」を追加した。2) 適応に「(3) 術後鎮痛(持続硬膜外投与)」と「(4) 浸潤麻酔」を追加した。

改訂) XI. ペイン: アセトアミノフェン

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

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

改訂) XI. ペイン: インドメタシン

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

改訂) XI. ペイン: ケトプロフェン

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

p.467 (ペ-11) 4) 注意点(基本的注意点)の②を「②慎重投与」、③を「③併用注意」として簡条書きに整理した。(3) 副作用の③と④を簡条書きに整理した。元あった「⑤術後痛に対して使用した場合、~」を削除した。

改訂) XI. ペイン: セレコキシブ

p.472 (ペ-16) 2) 適応で、元あった(2)と(3)を合わせて(2)とし、「(3)手術後, 外傷後ならびに抜歯後の消炎・鎮痛」を追加した。3) 使用法に、「(3)手術後, 外傷後ならびに抜歯後の消炎・鎮痛」を追加した。

改訂) XI. ペイン: トラマドール塩酸塩

p.481 (ペ-25) 冒頭にトラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン合剤の頁の案内を掲載した。1) 薬理作用(1) 作用機序と(2) 薬効を大幅に改訂した。(3) 薬物動態は、①吸収と②代謝・排泄とに整理しなおした。2) 適応の「(2) 術後痛」を「(2) 術後痛(注射剤のみ)」に変更した。(3)を「(3) 慢性痛⁷⁸⁾(経口剤のみ)」に変更し、解説も変更した。3) 使用法では、元あった(1)筋注、(2)皮下注、(3)硬膜外投与を「(1)注射剤」にまとめ、新たに「(2)経口剤」を追加した。

p.482 (ペ-26) 4) 注意点(1) 基本的注意点では、元あった①と②を、①のa)とb)に整理し、新たに「②退薬症候¹³⁾」、「③乱用・依存¹⁴⁾」、「④セロトニン症候群」、「⑤CYP2D6の遺伝子多型」を追加した。2) 禁忌に、「④アルコール, 睡眠薬, 鎮痛薬, オピオイド鎮痛薬または向精神薬による急性中毒患者(中樞神経抑制及び呼吸抑制を悪化させることがある)」、「⑤モノアミン酸化酵素阻害薬を投与中の患者, または投与中止後14日以内の患者」、「⑥治療により十分な管理がされていない癲癇患者(症状が悪化するこ

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

改訂) XI. ペイン：フェンタニルエン酸塩(貼付剤・バツカル錠・舌下錠を含む)

p.491 (ペ-35) 1) 薬理作用(2) 薬効の④を「④フェンタニル注射液は、麻酔時、術後鎮痛や癌性痛治療に使用されている。呼吸状態のモニタリング下であれば硬膜外投与も可能である³⁾。」に変更した。(3) 薬物動態の④として、貼付剤に関する内容を追加した。2) 適応では、「●フェンタニル貼付剤に関して」を変更し、「●フェンタニルバツカル錠、舌下錠に関して」を追加した。

p.492 (ペ-36) 3) 使用法の「●フェンタニル貼付剤の使用法」では、1 日用製剤に関する内容を追加した。新たに「●フェンタニルバツカル錠、舌下錠の使用法」を追加した。

改訂) XI. ペイン：モルヒネ塩酸塩、モルヒネ硫酸塩

p.499 (ペ-43) 2) 適応を、箇条書きに整理した。

改訂) XI. ペイン：ブプレノルフィン塩酸塩

p.507 (ペ-51) 2) 適応の冒頭に「ブプレノルフィン塩酸塩は、注射剤、坐剤と経皮吸収貼付剤で販売されている。剤形によって適応が異なる。」を追加し、元の「(1) 各種癌、心筋梗塞症における鎮痛」を「(1) 各種癌における鎮痛」と「(2) 心筋梗塞症における鎮痛」に分割するとともに「(5) 非オピオイド鎮痛剤で治療困難な変形性関節症ならびに腰痛症に伴う慢性痛における鎮痛」を追加し、それぞれ剤形による適応を示した。3) 使用法の冒頭の解説に、「貼付剤にはそれぞれ 5, 10, 20mg の製剤がある。以前に、口腔内貼付薬の開発が行なわれていたが、現在、開発が中止されている。」を追加した。「(4) 貼付剤」を追加した。4) 注意点(2) 副作用に元あった「⑦他剤との併用注意」を「(3) 併用注意」に移動した。元あった「⑧その他副作用を認めた場合は、中止など適切な処置を行う。」を削除した。

改訂) XI. ペイン：アミトリプチリン塩酸塩

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

改訂) XI. ペイン：デュロキセチン塩酸塩

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

改訂) XI. ペイン：ノルトリプチリン塩酸塩

p.521 (ペ-65) 1) 薬理作用(1) 作用機序に「②鎮痛作用」を追加した。(2) 薬効に「鎮痛作用」を追加した。2) 適応に「(2) 神経障害痛(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) 使用法を大幅に改訂した。4) 注意点(1) 基本的注意点に、④~⑩を追加した。

改訂) XI. ペイン：フルボキサミンマレイン酸塩

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

改訂) XI. ペイン：ミルナシプラン塩酸塩

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

改訂) XI. ペイン：トピラマート

p.541 (ペ-85) 2) 適応に「(2)片頭痛³⁾◆本邦では保険適応外である。」と「(3)神経障害性痛◆特に有痛性糖尿病性ニューロパチー⁴⁾, 三叉神経痛⁵⁾に対する有効性が報告されている。しかし, 神経障害性痛に対しての有効性は低いとするメタアナリシス^{6,7)}もあり, 現在のところ神経障害性痛に対する推奨度は高くない。本邦では保険適応外である。」を追加した。3) 使用法の(1)癲癇に「②2歳以上の小児」を追加し, 「(3)神経障害性痛(特に有痛性糖尿病性ニューロパチー, 三叉神経痛)に対する鎮痛」を追加した。4) 注意点(3)高齢者に「トピラマートは主として腎排泄であり, 高齢者では腎機能が低下している場合が多いので留意する必要がある。」を追加した。

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

改訂) XI. ペイン: プレガバリン, ガバベンチン

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

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

改訂) XI. ペイン: ケタミン塩酸塩

p.558 (ペ-102) 1) 薬理作用(1)作用機序を, 他の領域と同じとなるように変更した。(2) 薬効①麻酔・鎮痛作用の解説の冒頭に「鎮痛作用は麻酔作用より少ない投与量で発現する³⁾。」を追加した。④そのたの作用のd)に「最近の研究から, 適切な呼吸管理のもとにケタミンを使用する場合, 頭蓋内圧上昇は認められないと報告されている⁴⁾。」を追加した。(3) 薬物動態を, 他の領域と同じとなるように変更した。4) 注意点(1)基本的注意点の④を「④ケタミン投与後の有害事象として, 筋緊張の亢進と嘔気・嘔吐が高頻度に認められる。喉頭痙攣や口腔・気道分泌物の増加は稀であるため, アトロピンの事前投与は必ずしも必要ない³⁾。」に変更した。

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

p.560 (ペ-104) (5) 副作用①重大な副作用 a) 急性心不全を「急性心不全があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 適切な処置を行うこと。」のように変更した。c) 痙攣に元あった「ケタミンによる麻酔時には咽喉頭反射が維持されているので, 咽喉頭に機械的刺激を与えると, 喉頭痙攣を生じることがある。」を削除した。d) 覚醒時反応の内容を「浮遊感覚, 鮮明な夢(悪夢など), 幻覚, 譫妄状態などが出現する。これらの現象は小児より成人に, 男性より女性に多いとされている^{1,2)}。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。

改訂) XI. ペイン: バクロフェン

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

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

p.583 (ペ-127) 1) 薬理作用(2)薬効①血圧低下作用の後半にあった「臨床試験 350例において低血圧麻酔における血圧下降の有効率は80%, 出血減少の有効率は70%, 術中異常高血圧における血圧下降度の有効率は83%であった^{4,5)}。」を削除した。

改訂) XI. ペイン: デクスメトミジン塩酸塩

p.593 (ペ-137) 添付文書の改訂に伴い, 2) 適応と3) 使用法を大幅に改訂した。

改訂) XI. ペイン: A型ボツリヌス毒素

p.604 (ペ-148) 2) 適応の末尾の1段落を「その他, 種々の消化管疾患, 前立腺肥大症, 月経痛の緩和, 陰部痛, 骨盤低筋群の痛み, 神経障害性疼痛, 虚血性潰瘍の治療, 腫瘍(血管を拡張させ, 血流を増やすことで放射線療法の効果を高め, 抗痛薬の腫瘍組織への移行を促進), 血管運動性鼻炎, 神経障害性疼痛疾患(三叉神経痛, 帯状疱疹後神経痛, 幻肢痛, 手根管症候群など)に試されている³⁾。」に変更した。

改訂) XI. ペイン: ビスホスホネート系製剤(エチドロン酸ナトリウム, アレンドロン酸ナトリウム水和物, リセドロン酸ナトリウム水和物)

ン酸ナトリウム水和物, パミドロン酸二ナトリウム, インカドロン酸二ナトリウム, ゾレドロン酸水和物)

p.604 (ペ-148) 頁タイトルに「ゾレドロン酸水和物」を追加した。

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

改訂) XII. その他: ドロペリドール

p.640 (他-22) 1) 薬理作用(2) 薬効③を「③ドロペリドールは制吐作用を持つが, 鎮痛作用はないと考えられている。2.5mg 未満の少量で, 嘔気・嘔吐の予防および治療に用いられている^{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」に変更し, 解説に「ドロペリドールの使用量は2.5mgを超えない。術後嘔気嘔吐ハイリスク群ではデキサメタゾン8mgと併用する⁶⁾。」を追加した。(2)硬膜外微量オピオイド注入の際の嘔気・嘔吐の予防の2文目を「米国食品医薬品局(FDA)は2001年12月に, 2.5mgを超えるドロペリドールの使用に関して警告文を發出し, ドロペリドールの適応を制吐薬のみに限定した⁷⁻¹⁰⁾。」のように変更した。3) 使用法に元あった「(1)嘔気・嘔吐」を「(1)制吐薬」に変更した。

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

p.648 (他-30) 2) 適応(11)外科手術関連②にあった「細菌性ショック」を「敗血症性ショック」に変更した。

p.649 (他-31) 3) 使用法(4)を「(4)細菌性ショック」から「(4)敗血症性ショック」に変更した。

改訂) XII. その他: メチルプレドニゾン, メチルプレドニゾン酢酸エステル, メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム(ステロイド)

p.652 (他-34) 1) 薬理作用(3) 薬効②抗炎症作用の2文目を「ヒドロコルチゾン20mgは, プレドニゾン5mg, メチルプレドニゾン4mg, デキサメタゾン0.75mgと同等である。」に変更した。2) 適応(1)急性循環不全の中にあつた「感染性ショック」を「敗血症性ショック」に変更した。3) 使用法(1)急性循環不全②を「②感染性ショック」から「②敗血症性ショック」に変更した。

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

改訂) XII. その他: アドレナリン

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

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

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

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

改訂) XII. その他: メチルプレドニゾン, メチルプレドニゾン酢酸エステル, メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム(気管支拡張薬)

p.693 (他-75) 1) 薬理作用(3) 薬効②抗炎症作用の2文目を「ヒドロコルチゾン20mgは, プレドニゾン5mg, メチルプレドニゾン4mg, デキサメタゾン0.75mgと同等である。」に変更した。

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

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

改訂) XII. その他: インスリン

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

2016.3.25 改訂) X. 小児麻酔薬: プロポフォール

P430 (児-37) (4) 小児領域における薬物動態に「③3～26ヵ月の乳幼児41人に対してセボフルラン吸入による導入後, セボフルラン吸入を中止してレミフェンタニル0.26 μ g/kg/min投与下に, プロポフォールを2.5mg/kgボーラス投与に引き続き8mg/kg/hrの一定速度で平均99分間持続静注した研究で, ボーラス投与5分後から投与終了までの動脈血漿濃度は2～4 μ g/mLの範囲に収まった。」を追記, 文献8)を追記した。次の文書に④を追記し「このような」を削除, 文末の「クリアランスが早い蓄積作用は少ないと考えられている。」を「context-sensitive half timeは成人より長く, 投与中止から覚醒までに要する時間は延長する」に変更した。

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

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

P431 (児-38) 3 使用法(1)全身麻酔の導入 ①の文献8)を文献9)に変更した。3 使用法(1)全身麻酔の導入 ②の文献9)を文献10)に変更した。3 使用法(2)全身麻酔の維持の文献10)を文献11)に変更し、文末に「ここに示す投与方法は2時間程度の短時間の全身麻酔におけるものであることに留意する。」を追記した。3 使用法(2)全身麻酔の維持の②の文献11)を文献12)に変更し、「ただし、この結果は数時間程度のプロポフォール投与における血中濃度測定の結果から導き出された4時間を上限とする薬物動態シミュレーションによるものであり、8時間を超えるような長時間投与時の血中濃度を保証するものではないことに留意する。」を追記した。3 使用法(2)全身麻酔の維持③の文献12)を文献13)に変更した。4 注意点(1)基本的注意点⑦の2行目「1 アンブルを複数の患者に使用しない。本薬の投与に使用した注射器、チューブ類および残液は投与開始12時間後で廃棄する。また、12時間を超えて投与する場合は、新たな注射器、チューブ類および本薬を使用する」に変更した。4 注意点(1)基本的注意点⑨の3行目「リドカイン(20mg)」を「リドカイン(0.5～1mg/kg)」に変更し、文献13)を文献14)に変更した。4 注意点(4)副作用②の文献14)を文献15)に変更した。4 注意点(4)副作用③の文献15)を文献16)に変更した。4 注意点(4)副作用④を「④プロポフォールによる鎮静後に乳酸アシドーシスを発症し、治療抵抗性の徐脈の発現と不全収縮(心静止)に至る症例の報告がみられており、プロポフォール注入症候群(propofol infusion syndrome: PRIS)と名付けられた¹⁷⁾。詳細な発生機序は不明だがミトコンドリアにおける脂質代謝障害に基づく機序が示唆されている^{18,19)}。この症候群が提唱された端緒は小児へのプロポフォールの長期使用であり、このため添付文書には小児の集中治療における人工呼吸中の鎮静に本薬を使用しないこととされている。医学的には、投与対象(小児)と投与目的(集中治療における人工呼吸中の鎮静)で一律に禁忌とするよりも、PRIS発症のリスクとして考えられている要因、すなわち高用量・長時間の投与、小児、頭部外傷、けいれん重積、上気道感染、カテコラミン投与、ステロイド投与、糖摂取不足など^{17,18)}を、慎重投与の対象とするのが妥当かもしれない。換言すれば、本薬の適応とされている全身麻酔での使用にあたっては、小児では体重あたりの投与量が成人と比較して多量になるため、特に長時間の麻酔においては他の鎮静薬などと組み合わせるなどして、プロポフォール総投与量の低減をはかることが望ましい。」に変更し、「⑤小児への本剤投与が概ね24時間を超過する場合は、通常のモニタリングに加えて、V1-3の前胸部誘導モニタリング(PRIS発症時に高率に認められるBrugada型ST上昇²⁰⁾を検出するため)あるいは12誘導心電図モニタリング、動脈血液ガス分析(電解質を含む)、血中乳酸値、中性脂肪値、血中クレアチニンホスホキナーゼ(CPK)値²¹⁾、腎および肝機能値、血中・尿中ミオグロビン値等を定期的に測定・評価し、PRISの早期徴候を見逃さない対策が必須である。本剤の長時間投与では本剤の投与速度を4mg/kg/hr以下に制限し、適切な糖負荷(6-8mg/kg/min)²²⁾をはかる。小児への本剤投与は投与速度にかかわらず最長でも48時間を超えるべきでない。」と「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^{23,24)}。」を追記した。

2016.8.19 改訂)VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：スガマデクスナトリウム

P145 (筋-5) MSD株式会社からの『アナフィラキシーと報告された副作用の発現状況(2016年1月31日現在)』を受けて、4 注意点(4)副作用の1行目「(頻度不明、しかし2013年1月31日現在のMSD株式会社社内調査結果によると、発現頻度は約2.9例/10万人と推定されている)」を、「(正確な頻度は不明である。なおMSD株式会社社内調査結果による最新の発現頻度は、会員専門ページ<https://member.anesth.or.jp/App/login.aspx>に記載。)」に変更した。添付文書の変更に伴い、「心停止、高度徐脈(頻度不明)が挙げられている。」を「心停止、高度徐脈、心室細動、心室頻拍、冠動脈攣縮(頻度不明)が挙げられている。」に変更した。

改訂)VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：ベクロニウム臭化物

P154 (筋-14) 添付文書の変更に伴い、4 注意点(1)基本的注意点②「抗コリンエステラーゼ薬」を「スガマデクスまたは抗コリンエステラーゼ薬」に変更し、4 注意点(2)相互作用①筋弛緩薬間の相互作用c)の文面を全面削除した。

P155 (筋-15) 添付文書の変更に伴い、4 注意点(8)に、「筋弛緩モニターによる確認を必ず行うとともに、患者の呼吸状態等に十分注意し、必要に応じてスガマデクスによる筋弛緩状態からの回復を行う。また、これらの患者では筋弛緩状態からの回復に抗コリンエステラーゼ剤を使用しない。」を追記した。

改訂)VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：ロクロニウム臭化物

P157 (筋-17) 添付文書の変更に伴い、4 注意点(1)基本的注意点③「抗コリンエステラーゼ薬」を「スガ

マデクスまたは抗コリンエステラーゼ薬」に変更し、4) 注意点(5) 薬力学・薬物動態学に影響を及ぼす病態・疾患④神経筋疾患に、「筋弛緩モニターによる確認を必ず行うとともに、患者の呼吸状態等に十分注意し、必要に応じてスガマデクスによる筋弛緩状態からの回復を行う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。

P158 (筋 -18) 5) 参考文献に、12) de Boer HD, Shields MO, Booij LH : Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex in patients with myasthenia gravis: a case series of 21 patients and review of the literature. Eur J Anaesthesiol 2014 ; 31 : 715-721 (II -c) を追記した。

改訂) X. 小児麻酔薬：抱水クロラル

P440 (児 -47) 4) 注意点(1) 基本的注意点を次のとおり、加筆訂正、順番の入れ替えをした。

①を③に移動し、「留意する」を加筆。②を④に移動。③の最後を②に移動、前半は⑤に移動。④は⑦に移動し、後半を訂正。⑤の前半の心電図を削除し⑧に移動し、American 以下は①に移動。⑥は変更なし。⑦は⑩に移動。帰宅条件を⑨に加筆した。また、加筆訂正、順番の入れ替えに伴い参考文献のリストを変更した。

2016.11.25 改訂) I. 催眠鎮静薬：フルニトラゼパム

P25 (眠 -21) 4) 注意点(3) 副作用の①「呼吸抑制、依存性、過鎮静、興奮、眩暈、脱力が生じる。頻度は不明。」を「無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下(0.1～5%未満)：気道を確保し換気をはかる準備をしておくこと。投与中はパルスオキシメーターや血圧計を用いて、呼吸および循環動態の観察を行うこと。」とし、「②錯乱(0.1%未満)」を追記した。4) 注意点(6) 小児の末尾に「低出生体重児、新生児に使用する場合には添加剤として含有しているベンジルアルコールの投与による中毒症状(あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等)の報告がある。」を追記した。

P26 (眠 -22) 頁の末尾に「(2016年3月にフルニトラゼパム注射剤 適正使用に関するお願い - 呼吸抑制 - が厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課通知により製造販売元から改訂された。)」を追記した。

2017.2.27 改訂) XI. ペイン：デュロキセチン塩酸塩

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

改訂) XI. ペイン：ミルナシプラン塩酸塩

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

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

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

改訂) XI. ペイン：エプタゾシン臭化水素酸塩

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

以上

麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第3版

執筆者一覧 (I章~XII章、五十音順)

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

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

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

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

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