

XII その他

1. 利尿薬および利尿作用をもつ薬物・脳圧降下薬

| | |
|---------------------------------------|-----|
| カルペリチド(carperitide) | 621 |
| カンレノ酸カリウム(potassium canrenoate) | 624 |
| グリセリン(glycerine) | 626 |
| フロセミド(furosemide) | 628 |
| D-マンニトール(D-mannitol) | 631 |

2. ヒスタミンH₂拮抗薬・プロトンポンプ阻害薬

| | |
|--|-----|
| ファモチジン(famotidine) | 633 |
| ラニチジン塩酸塩(ranitidine hydrochloride) | 635 |

3. 制吐薬・セロトニン受容体拮抗薬

| | |
|--|-----|
| オndanセトロン塩酸塩水和物 (ondansetron hydrochloride hydrate) | 637 |
| グラニセトロン塩酸塩(granisetron hydrochloride) | 639 |
| ドロペリドール(droperidol) | 641 |
| メトクロプラミド(metoclopramide), メトクロプラミド塩酸塩 (metoclopramide hydrochloride) | 644 |

4. ステロイド

| | |
|--|-----|
| デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム (dexamethasone sodium phosphate), デキサメタゾン酢酸エステル (dexamethasone acetate) | 646 |
| ヒドロコルチゾン(hydrocortisone), ヒドロコルチゾンコハク酸 エステルナトリウム (hydrocortisone sodium succinate), ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム (hydrocortisone sodium phosphate) | 649 |
| メチルプレドニゾロン(methylprednisolone), メチルプレドニ ゾロンコハク酸エステルナトリウム (methylprednisolone sodium succinate), メチルプレドニゾロン酢酸エステル (methylprednisolone acetate) | 653 |

5. 血液凝固に関する薬物

| | |
|--------------------------------|-----|
| アルガトロバン(argatroban) | 657 |
| トラネキサム酸(tranexamic acid) | 661 |

| | |
|--|-----|
| フォンダパリヌクスナトリウム(fondaparinux sodium) ... | 664 |
| プロタミン硫酸塩(protamine sulfate) | 666 |
| 低分子量ヘパリン(low-molecular-weight heparin) ... | 669 |
| 未分画ヘパリン(unfractionated heparin) | 672 |

6. 気管支拡張薬

| | |
|--|-----|
| アドレナリン(adrenaline) | 676 |
| アミノフィリン水和物(aminophylline hydrate) | 678 |
| イソプレナリン塩酸塩(isoprenaline hydrochloride) ... | 680 |
| オルシプレナリン硫酸塩(orciprenaline sulfate) | 682 |
| サルブタモール硫酸塩(salbutamol sulfate) | 683 |
| テルブタリン硫酸塩(terbutaline sulfate) | 684 |
| ヒドロコルチゾン(hydrocortisone), ヒドロコルチゾンコハク酸 エステルナトリウム (hydrocortisone sodium succinate), ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム (hydrocortisone sodium phosphate) | 685 |
| プロカテロール塩酸塩水和物 (procaterol hydrochloride hydrate) | 690 |
| ベクロメタゾンプロピオン酸エステル (beclometasone dipropionate) | 692 |
| メチルプレドニゾロン(methylprednisolone), メチルプレドニ ゾロンコハク酸エステルナトリウム (methylprednisolone sodium succinate), メチルプレドニゾロン酢酸エステル (methylprednisolone acetate) | 694 |

7. ホルモン製剤

| | |
|---------------------------|-----|
| インスリン(insulin) | 698 |
| グルカゴン(glucagon) | 702 |
| バソプレシン(vasopressin) | 704 |

8. 呼吸中枢刺激薬

| | |
|--|-----|
| ドキサプラム塩酸塩水和物 (doxapram hydrochloride hydrate) | 707 |
|--|-----|

今回の改訂においても以前の版と同様に、周術期に使用する頻度が比較的高いが上記のカテゴリーに属さない薬物を収載した。掲載した薬剤には、血液凝固関連薬としてアルガトロバンとトラネキサム酸を加えた以外に変更はなく、利尿薬、消化管出血予防薬、制吐剤、ステロイド、血液凝固関連薬、気管支拡張薬、内分泌関連薬、呼吸中枢刺激薬に大別できる。新規にこれらの2剤を収載したのは、アルガトロバンが周術期にヘパリン誘発性血小板減少症患者に対して適応になる点、および心臓外科周術期のトラネキサム酸が、とくに高用量使用患者や腎機能低下患者で術後痙攣との関連が指摘されるようになった点で注目すべきと考えたからである。麻酔関連薬としてどのような薬物まで含めるかは議論が分かれるところであるが、今回の改訂でも麻酔科医が周術期に非経口経路で使用できる可能性のある薬物に限定した。しかし近年、たとえば抗血小板薬や経口抗凝固薬などの種類が増加しており、術前の内服薬として特に注意が必要な薬剤も含めるかどうかは今後の検討に値する。

●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

カルペリチド carperitide

1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆ 1984年にヒトおよびラット心房より単離同定された心房性ナトリウム利尿ペプチド(atrial natriuretic peptide : ANP) は、その後、発見された脳性ナトリウム利尿ペプチド(brain natriuretic peptide : BNP)とC型ナトリウム利尿ペプチド(C-type natriuretic peptide : CNP)とともにナトリウム利尿ペプチドファミリーを構成する。ANP, BNP, CNPはそれぞれ、28残基、32残基、22残基のアミノ酸からなるペプチドで、全てがアミノ酸17残基からなる環状構造を有し、この構造がナトリウム利尿活性に必須の基本構造と考えられている。ANPは心房で産生され、心房顆粒中にアミノ酸126残基からなる前駆体 γ -ANPとして蓄えられ、これが分泌過程でプロセッシングを受けて、アミノ酸28残基の α -ANPに変換され、冠循環を介して末梢血中へ分泌される。ヒトの病的心臓には α -ANPの逆平行二量体構造を有する β -ANPが存在することが知られている。一方、BNPは心室から、CNPは血管内皮からおもに分泌される。ANPとBNPはナトリウム利尿ペプチドA受容体(NP-A受容体)に、CNPはNP-B受容体に結合し、セカンドメッセンジャーであるcGMPを介して作用を発現する。受容体としてはANP, BNP, CNPのクリアランスのみに関与していると考えられているNP-C受容体も存在する。医療に用いるカルペリチドは α 型ヒトANPを遺伝子組換え法で製造したものである。

(2) 薬効

①利尿作用 ◆ 次の作用により利尿作用を発揮する。ループ利尿薬と異なり電解質バランスが崩れにくい。

- a) 糸球体において輸入細動脈を拡張させ輸出細動脈にほとんど影響を与えないことによる糸球体濾過量の増加
- b) 腎髄質血流の増加によるヘンレループ上行脚での水・ナトリウムの再吸収抑制
- c) 集合管での水・ナトリウムの再吸収抑制
- d) アルドステロンやバソプレッシンへの拮抗作用

②血管拡張作用 ◆ 血管平滑筋上のNP-A受容体に結合し、セカンドメッセンジャーであるcGMPを介して血管平滑筋を弛緩させる。

③心保護作用 ◆ 間接的作用(利尿作用と血管拡張作用)以外に、次の作用により心保護作用を発揮する。

- a) レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系(RAA系)賦活化抑制
- b) 交感神経系賦活化抑制
- c) エンドセリン系賦活化抑制
- d) 血管平滑筋増殖抑制
- e) 心筋線維化抑制
- f) 心筋細胞肥大抑制

(3) 薬物動態 ◆ 急性心不全患者に0.1 μ g/kg/minで60分間静注時、投与30分以内に血漿中濃度は定常状態に達し、投与終了とともに速やかに減衰する。消失半減期は α 相2.8分、 β 相25.3分である。健常成人では尿中排泄はほとんど認められない。

2) 適応

(1) 急性心不全(慢性心不全の急性増悪を含む) ◆ 直接血管拡張作用とRAA系・交感神経系・エンドセリン系賦活化抑制により増大した後負荷を改善し、利尿作用により増加した前負荷を適正に補正することで心不全を改善する¹⁻³⁾。急性心筋梗塞患者を対象としたランダム化比較試験では、カルペリチド投与(発症後12時間以内に0.025 μ g/kg/minで開始し3日間投与)により、梗塞サイズの縮小効果と6カ月後の左室駆出率が良好に保たれる効果が認められている⁴⁾。ただし、強心作用はないので、広範な急性心筋梗塞や心筋炎、あるいは末期の拡張型心筋症など高度の低心拍状態においては、心拍出量の増加が得られず、かえって状態の悪化をきたす可能性があるため注意が必要である。

(2) 腎保護(保険適応外) ◆ 心臓手術後の腎障害患者の透析回避率の向上に有益であるという報告⁵⁾や腹部大動脈瘤手術の患者で腎保護作用があるという報告⁶⁾がある一方で、急性尿細管壊死の患者に対しては透析回避率を向上させなかったという報告⁷⁾がある。また、米国で急性心不全の治療薬として承認されているヒトBNP製剤が急性心不全患者の腎機能を悪化させるという報告がある^{8,9)}。

ANPまたはBNPにより腎機能が悪化する機序としては、間接的機序として過量投与による血圧低下が考えられる。また、直接的機序としては、輸出細動脈の収縮が考えられる。輸出細動脈が極端に収縮すれば、糸球体高血圧とそれに伴う蛋白尿、さらには間質の血流は輸出細動脈に依存しているため、間質の虚血による間質の線維化が起こる可能性がある。しかし、輸出細動脈の収縮には高濃度が必要で、カルペリチド0.05 μ g/kg/min程度の投与量では輸出細動脈はほとんど収縮しないと考えられる。

ANPに腎保護効果がなかったとする研究では、投与量が0.2 μ g/kg/minと多く、かつ持続投与期間も24時間である⁷⁾。一方、保護効果があったとする研究は、カルペリチド投与量が0.01~0.05 μ g/kg/minと少なく、投与時間も2~5日間である^{5,6)}。現時点では、ヒトにおけるカルペリチドの腎保護作用は確立されていないと考えておくべきではあるが、循環動態が維持でき、かつ、0.01~0.05 μ g/kg/min程度の投与量であれば、腎障害が起きる可能性は低く、むしろRAA系や交感神経系の賦活化抑制作用による腎保護効果が期待できる可能性があると考えてもよいと思われる。

3) 使用法

(1) 急性心不全 ◆添付文書には 0.1 µg/kg/min から開始し、患者の状態に応じて 0.2 µg/kg/min まで増量できるとあるが、少量から開始するのが無難である。例えば、収縮期血圧が 120 mmHg 以上では 0.025 µg/kg/min から、120 mmHg 未満では 0.0125 µg/kg/min から開始するのが無難であり、90 mmHg 未満では適応を慎重に判断する必要がある¹⁰⁾。

(2) 腎保護(保険適応外) ◆前述のように、カルペリチドに腎保護作用があるというエビデンスは限られており¹¹⁾、保険適応外でもあるので、あくまで経験的な投与方法であることをよく理解しておく必要がある。すなわち、カルペリチド投与により循環動態が不安定になり尿量が減少すればカルペリチドの投与に固執すべきではない。

循環動態が保たれていれば、0.01~0.02 µg/kg/min から開始して、至適な時間尿量が得られるまで、0.05 µg/kg/min を上限の目安に 1~2 日かけて増量する。利尿効果がすぐにみられなくても、循環動態の悪化や尿量減少などの悪影響がない限り、RAA 系や交感神経系の賦活化抑制作用を期待して少量持続投与を行う。投与期間は 4~5 日以上が望ましく、重症症例では 1 カ月以上行われることもある。

RAA 系の賦活化抑制作用はカルペリチドによる腎保護効果の重要な機序と考えられるので、腎機能が改善し経口摂取が可能となれば、血圧低下に注意しながら、カルペリチドの代替薬として経口の ACE 阻害薬あるいはアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の内服を導入しつつ、カルペリチドを減量し中止するのも一つの方法である¹⁰⁾。

(3) 調製時の注意 ◆生理食塩液での直接溶解により塩析が確認されているので、注射用蒸留水 10 mL に溶解後、ブドウ糖液、生理食塩液、乳酸リンゲル液に希釈して用いる。ただし、生理食塩液、乳酸リンゲル液に希釈して用いる場合は、希釈後の濃度が 20 µg/mL より高濃度になると 24 時間以内に不溶物を生じるので注意が必要である。また、抗酸化剤として添加されている亜硫酸塩を含有する製剤、例えば、混合アミノ酸液やカテコールアミン系製剤(ドパミン、ドブタミン等)との配合により、カルペリチドのジスルフィド結合が開裂し、カルペリチドの含量が低下する可能性がある。その他、配合変化を生じる薬剤が多いので、可能な限り単独ルートからの投与が望ましい。配合変化を生じる薬剤の詳細については、添付文書を参照されたい。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

① 本剤投与中に過度の血圧低下、徐脈等がみられた場合には、過量投与の可能性があるため、このような場合は投与を中止する。血圧等の回復が不十分な場合あるいは徐脈を伴う場合は、輸液やアトロピンの静注等の適切な処置を行う。

② 本剤の投与は、血圧、心拍数、尿量、電解質に加え、可能な限り肺動脈楔入圧、右房圧、心拍出量等をモニターしながら行うのが望ましい。

③ 本剤の投与開始後 60 分経過しても循環動態、臨床症状に改善の傾向がみられない場合には、他の治療法を施す。ただし、腎保護目的の少量持続投与はこの限りではないと思われる。

(2) 禁忌

① 重篤な低血圧、または心原性ショックのある患者 ◆降圧作用を有するため、その病態を悪化させる可能性がある。

② 右室梗塞のある患者 ◆一般的に、右室梗塞のある患者に対して血管拡張薬や利尿薬を用いると、静脈還流が減少し、低心拍出状態を増悪させるといわれている。

③ 脱水症状の患者 ◆利尿作用を有するので、循環血漿量の減少している患者に投与した場合、その病態をさらに悪化させる可能性がある。

その他、禁忌ではないが、利尿薬が投与されている患者では過剰の利尿作用が働く可能性がある。また、重症の腎障害患者では、血漿中濃度が健常人の 2 倍程度に上昇する可能性がある。さらに、PDE5 阻害薬(シルデナフィルクエン酸塩等)を投与中の患者では過度の低血圧をきたすことがある。

(3) 副作用 ◆血管拡張作用と利尿による前負荷の低下による血圧低下が最も頻度が多い副作用である。程度が強い場合は低血圧性ショックとなる。また、交感神経賦活化抑制作用があるため、徐脈があらわれることがある。さらに、過剰の利尿により、電解質異常や心室性不整脈(心室頻拍、心室細動)を生じる可能性もある。

(4) 高齢者 ◆過量投与にならないように循環動態の監視を十分行う必要がある。

(5) 妊婦、授乳婦 ◆妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験では乳汁中への移行が報告されているので、本剤投与中は授乳を避ける。

(6) 小児 ◆使用経験が少なく、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) Kasama S, Toyama T, Hatori T, et al : Effects of intravenous atrial natriuretic peptide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with first anterior acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2007 ; 49 : 667-674 (I)

| | |
|---|----|
| 2) Saito Y, Nakao K, Nishimura K, et al : Clinical application of atrial natriuretic polypeptide in patients with congestive heart failure: beneficial effects on left ventricular function. <i>Circulation</i> 1987 ; 76 : 115-124 (Ⅱ-b) | 1 |
| 3) Ishikawa C, Tsutamoto T, Wada A, et al : Inhibition of aldosterone and endothelin-1 by carperitide was attenuated with more than 1 week of infusion in patients with congestive heart failure. <i>J Cardiovasc Pharmacol</i> 2005 ; 46 : 513-518 (Ⅱ-b) | 2 |
| 4) Kitakaze M, Asakura M, Kim J, et al : Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND) : two randomised trials. <i>Lancet</i> 2007 ; 370 : 1483-1493 (Ⅰ) | 3 |
| 5) Swärd K, Valsson F, Odencrants P, et al : Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure : a randomized placebo-controlled trial. <i>Crit Care Med</i> 2004 ; 32 : 1310-1315 (Ⅰ) | 4 |
| 6) Mitaka C, Kudo T, Jibiki M, et al : Effects of human atrial natriuretic peptide on renal function in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair. <i>Crit Care Med</i> 2008 ; 36 : 745-751 (Ⅰ) | 5 |
| 7) Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN, et al : Anaritide in acute tubular necrosis. Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. <i>N Engl J Med</i> 1997 ; 336 : 828-834 (Ⅰ) | 6 |
| 8) Wang DJ, Dowling TC, Meadows D, et al : Nesiritide does not improve renal function in patients with chronic heart failure and worsening serum creatinine. <i>Circulation</i> 2004 ; 110 : 1620-1625 (Ⅱ-b) | 7 |
| 9) Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD : Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. <i>Circulation</i> 2005 ; 111 : 1487-1491 (メタアナリシス) | 8 |
| 10) 佐藤 晃, 大内田昌直, 今泉 勉 : ANP 製剤— α 型ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド製剤 (hANP) の生理学的特徴と急性心不全における用法. <i>診断と治療</i> 2007 ; 95 : 1751-1756 (Ⅲ) | 9 |
| 11) Murugan R, Kellum JA : Natriuretic peptides, acute kidney injury, and clinical evidence. <i>Crit Care Med</i> 2008 ; 36 : 996-998 (Editorial) | 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 |

カンレノ酸カリウム potassium canrenoate

1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆腎遠位尿細管においてアルドステロンのナトリウム-カリウム交換促進作用に拮抗する。これによりナトリウムおよび水の排泄を促進し、体内のカリウムを保持する。
- (2) 薬効
- ①抗アルドステロン効果¹⁾ ◆アルドステロンの尿細管における受容体と競合的に拮抗する。
- ②利尿作用 ◆単独の利尿効果は弱いだが、そのカリウム保持性を利用し他の利尿薬と併用することが多い。
- (3) 薬物動態 ◆健康成人に³H-カンレノ酸カリウムを静注したところ、主たる血漿中代謝物はカンレノ酸およびカンレノンであり、尿中にはその他にカンレノ酸のグルクロン酸抱合体が検出された²⁾。5日以内に投与放射活性の約47%が尿中に、また約14%が糞中に排泄された²⁾。主代謝物のカンレノ酸およびカンレノンの和の血漿中からの消失半減期は、分布相で0.84時間、排泄相で9.22時間であった。血漿蛋白結合率は99.0%であった。

2) 適応

高アルドステロン症によると考えられる症状を示し、経口抗アルドステロン薬の服用困難な場合

- ①原発性アルドステロン症
- ②心性浮腫(鬱血性心不全)
- ③肝性浮腫
- ④開心術および開腹術時における水分・電解質代謝異常の改善

3) 使用法

カンレノ酸カリウムとして、1回100~200mgを1日1~2回、日局ブドウ糖注射液、生理食塩液または注射用水10~20mLに溶解して、緩徐に静注する。なお、症状により適宜増減するが、1日投与量として600mgを超えない。また、投与期間は原則として2週間を超えない。溶解後は速やかに使用する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①高カリウム血症等の電解質異常があらわれることがあるので、定期的に検査を行う。
- ②肝機能障害のある症例ではショックがあらわれやすいので、観察を十分に行い、嘔気、悪寒・冷汗、発疹、呼吸困難、チアノーゼ、血圧低下等があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、輸液、副腎皮質ホルモン製剤、昇圧薬の投与等適切な処置を行う。

(2) 禁忌

- ①無尿または腎不全の患者 ◆腎機能をさらに悪化させることがあり、また、腎からのカリウム排泄が低下しているため、高カリウム血症を誘発または高カリウム血症を増悪させることがある。
- ②腎機能の進行性悪化状態の患者 ◆腎からのカリウム排泄が低下しているため、高カリウム血症を誘発または高カリウム血症を増悪させることがある。
- ③高カリウム血症の患者 ◆高カリウム血症を増悪させることがある。
- ④エプレレノン投与中の患者
- ⑤本剤に対し過敏症の既往のある患者
- ⑥癲癇等の痙攣性素因のある患者 ◆動物試験で、痙攣誘発および異常脳波が報告されている。

(3) 慎重投与

- ①心疾患のある高齢者、重篤な冠硬化症または重篤な脳動脈硬化症のある患者 ◆急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮をきたし、血栓塞栓症を誘発することがある。
- ②肝機能障害のある患者 ◆ショックがあらわれやすい。
- ③腎機能障害のある患者 ◆高カリウム血症等の電解質異常を起こしやすい。
- ④減塩療法時 ◆水分・電解質が欠乏し、脱水症状や低ナトリウム血症等があらわれやすくなる。

(4) 相互注意

- ①エプレレノンとの併用は禁忌である ◆高カリウム血症が発現することがある。
- ②降圧薬(ACE阻害薬、カルシウム拮抗薬、β遮断薬等)、利尿薬(チアジド系利尿薬、ループ利尿薬)の作用増強。
- ③カリウム補給、カリウム保持性利尿薬(スピロラクトン、トリアムテレン)、ACE阻害薬(カプトプリル、エナラプリル、リシナプリル等)、シク

ロスボリンとの併用による高カリウム血症◆これらの薬物と本薬の相加・相乗作用による血清カリウム値の上昇、腎障害患者や高齢者でより可能性が高い。

④リチウム製剤（炭酸リチウム）によるリチウム中毒の可能性◆ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、ナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。

⑤非ステロイド性抗炎症薬（インドメタシン等）との併用による腎機能障害患者における重度の高カリウム血症◆プロスタグランジン産生が抑制されることにより、カリウム貯留作用による血清カリウム値の上昇が起こると考えられる。

(5) 副作用

①重大な副作用

a) ショック

b) 電解質異常◆高カリウム血症、低ナトリウム血症、高ナトリウム血症、低クロル血症、高クロル血症等

②その他の副作用

a) 過敏症、発疹等

b) 白血球増加、貧血、白血球減少

c) 腎障害

d) 肝障害

e) 嘔気、嘔吐、下痢、口渇、食欲不振

f) 頭痛、妄想等

g) 女性型乳房、男性で性欲減退、女性で多毛、声の低音化、月経異常、乳房痛

h) 注射部位の疼痛。

i) 発熱、全身倦怠感、心悸亢進、胸部不快感、顔面潮紅

(6) 高齢者◆高齢者には、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。

①高齢者では急激な利尿は血漿量の減少をきたし、脱水、低血圧等による立ちくらみ、眩暈、失神等を起こすことがある。

②特に心疾患等で浮腫のある高齢者では急激な利尿は急速な血漿量の減少と血液濃縮をきたし、脳梗塞等の血栓塞栓症を誘発することがある。

③高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高カリウム血症があらわれやすい。

(7) 妊産婦◆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。

(6) 小児等◆小児等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) 上川やよい, 米倉秀夫, 西郷恵弥, 他: Canrenoate potassium (SC-14266)の抗アルドステロン作用. 基礎と臨床 1974; 8: 3837-3844 (III)

2) Karim, A, Ranney RE, Maibach HI: Pharmacokinetic and metabolic fate of potassium canrenoate (SC-14266) in man. J Pharm Sci 1971; 60: 708-715 (III)

グリセリン glycerine (別名:グリセロール glycerol)

●VII 輸液・電解質液の「グリセリン」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆血液の浸透圧を高めることにより、組織から水分を血液中に取り込み、容積を減少させる。いわゆる高浸透圧性脱水作用とそれに伴う内圧下降作用である。

(2) 薬効

①脳血流増加作用

②脳酸素代謝改善および脳酸素消費量増加作用^{1,2)}

③脳血流再分布作用^{3,4)}

④頭蓋内圧下降作用 ◆グリセリンが代謝されてエネルギーとして利用されるとともに、脳内代謝過程に入って、遊離脂肪酸の減少をもたらし、代謝を改善することで脳浮腫形成を抑制する。

⑤眼圧低下作用がある。

(3) 薬物動態

①分布⁵⁾ ◆ラットの静脈内¹⁴C-グリセリン投与による全身オートラジオグラフィでは、放射能はほぼ全身にわたり分布し、血中・肝における速やかな消失とは異なり、脳への移行および消失は遅れを示した。

②代謝、排泄⁵⁾ ◆ラット、ウサギの静脈内¹⁴C-グリセリン投与試験の結果、投与した放射能の65%が¹⁴CO₂として48時間までに呼気中に排泄された。このときの尿中排泄量はラットで13%、ウサギで9%、糞中排泄量は両者ともごくわずかで、またラットでの胆汁中への排泄量は1%以下であった。

2) 適応

(1) 頭蓋内圧亢進、頭蓋内浮腫の治療

(2) 頭蓋内圧亢進、頭蓋内浮腫の改善による次の疾患に伴う意識障害、神経障害、自覚症状の改善、脳梗塞(脳血栓、脳塞栓)、脳内出血、くも膜下出血、頭部外傷、脳腫瘍、脳髄膜炎

(3) 脳外科手術後の後療法

(4) 眼内圧下降を必要とする場合

(5) 眼科手術時の眼容積縮小

3) 使用法

(1) 用量 ◆通常1回200~500mLを1~2回/日、500mLあたり2~3時間かけて点滴静注する(10%溶液)。投与期間は通常1~2週間(増減)。

(2) 脳外科手術時の脳容積縮小の目的の場合 ◆1回500mLを30分かけて点滴静注する。

(3) 眼内圧下降および眼科手術時の眼容積縮小の目的の場合 ◆1回300~500mLを45~90分かけて点滴静注する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ(FBPase)欠損症の新生児、乳児、幼児に対して、脳浮腫あるいは代謝不全から誘発される脳浮腫予防のために本薬を投与して神経障害(痙攣、頻呼吸、嗜眠等)があらわれ、死亡したとの報告がある⁶⁾。

②新生児の脳浮腫等の脳浮腫、原因不明の意識障害に対し、本薬を投与する際には、血糖値、血中乳酸値を測定し、糖新生系の異常、特にFBPase欠損症の可能性が疑われる場合には投与しない。さらに、本薬投与中、投与後においては、血糖低下傾向がないこと、および意識障害に代表される神経症状、脳浮腫悪化が生じないことを確認し、悪化がみられた場合は、このような患者への本薬の投与は中止する。

③成人発症2型シトルリン血症の患者に対して、脳浮腫治療のために本薬を投与して病態が悪化し、死亡したとの報告がある。成人発症2型シトルリン血症(血中シトルリンが増加する疾病で、繰り返す高アンモニア血症による異常行動、意識障害等を特徴とする)が疑われた場合には、本薬を投与しない。

③本薬投与による脳内出血 ◆急性の硬膜下・硬膜外血腫が疑われる患者には、出血源を処理し、再出血の可能性のないことを確認してから本薬を投与する。血腫の存在を確認することなく本薬を投与すると、頭蓋内圧の下降により一時止血していたものが再び出血することがある。

④本薬には塩化ナトリウムが含まれているので、食塩摂取制限の必要な患者に投与する場合には注意する。

⑤乳酸アシドーシスがあらわれることがあるので注意する。

| | |
|--|----|
| (2) 禁忌 | 1 |
| ①先天性グリセリン代謝異常症, 先天性果糖代謝異常症の患者◆重篤な低血糖症が発現することがある. | 2 |
| ②成人発症Ⅱ型シトルリン血症の患者 | 3 |
| (3) 副作用 | 4 |
| ①重大な副作用◆乳酸アシドーシスがあらわれることがあり, 症状があらわれた場合には炭酸水素ナトリウム注射液等を投与するなど適切な処置を行う. | 5 |
| ②その他の副作用 | 7 |
| a)尿潜血反応陽性, 血色素尿, 血尿, 尿意 | 8 |
| b)嘔気, 嘔吐 | 9 |
| c)低カリウム血症, 高ナトリウム血症, 非ケトン性高浸透圧性高血糖 | 10 |
| d)その他◆頭痛, 口渴, 腕痛, 血圧上昇, 倦怠感 | 11 |
| (4) 高齢者への投与◆一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので, 本薬投与に際しては水・電解質異常に留意し, 慎重に投与する. | 12 |
| (5) 妊 婦◆脳圧亢進患者に長期投与した報告がある ⁷⁾ . | 14 |
| (6) 小 児◆新生児期の脳圧降下療法として安全に使用できるとの報告がある ⁸⁾ . | 15 |
| (7) 特徴と有用性 | 16 |
| ①マンニトールに比し, 二次性脳圧亢進がほとんどみられない. | 17 |
| ②利尿作用が弱く, 電解質バランス失調をきたしにくい. | 18 |
| ③腎への負荷が少なく, 腎不全患者にも使用しやすい. | 19 |
| ④本薬はエネルギー源として利用され, 脳代謝改善作用および脳血流増加作用を有している. | 20 |
| ⑤代謝にはインスリンを必要としない, 抗ケトーシス作用があり, 糖尿病患者にも使用しやすい. | 21 |
| ⑥グリセリンによる溶血を防止するため果糖を配合している. | 22 |
| ⑦グリセリンは最終的にはCO ₂ として呼気中に排泄されるが, マンニトールは体内で全く代謝を受けず未変化のまま腎より尿中に排泄される. そのため, 水分喪失, 電解質異常および腎障害を起こしにくい. | 23 |
| (8) 臨床成績 | 25 |
| ①人において頭蓋内圧下降, 脳浮腫軽減, 脳血流改善等の効果と自・他覚所見の改善も認められ有用性が明らかにされた ¹⁾ . | 26 |
| ②緑内障患者および白内障または緑内障術前処置の患者で有用性が認められた ²⁾ . | 27 |
| (9) 脳卒中治療ガイドラインによるエビデンス ⁹⁾ | 28 |
| ①脳卒中急性期の管理 | 29 |
| a)高張グリセロール静注は, 脳血管障害一般の急性期の死亡を減らす ³⁾ が, 治療効果はそれほど大きくなく, 長期的予後に関する効果は明らかではない. 本療法は頭蓋内圧亢進を伴う重篤な脳血管障害の急性期に推奨される(グレードB). | 30 |
| b)虚血性血管障害では有意に死亡を減少させる(エビデンスレベルIa). | 32 |
| ②脳梗塞急性期の管理 | 33 |
| a)高張グリセロール(10%)静注は, 心原性脳梗塞, アテローム血栓性梗塞のような頭蓋内圧亢進を伴う大きな脳梗塞の急性期に推奨される(グレードB). | 34 |
| b)頭蓋内圧亢進を伴う大きな脳梗塞の救命に有効(Ia-III). | 36 |
| c)発症後2週間以内の死亡を有意に減少させた(Ia). | 37 |
| | 38 |
| 5) 参考文献 | 39 |
| (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) | 40 |
| 1) 石井昌三, 他:新薬と臨牀 1977; 26:1791 | 42 |
| 2) 高瀬正彌, 他:眼科臨床医報 1981; 75:476 | 43 |
| 3) Meyer JS, Itoh Y, Okamoto, et al: Circulatory and metabolic effects of glycerol infusion in patients with recent cerebral infarction. Circulation 1975; 51:701-712 | 44 |
| 4) Ott EO, Mathew NT, Meyer JS: Redistribution of regional cerebral blood flow after glycerol infusion in acute cerebral infarction. Neurology 1974; 24:1117-1126 | 45 |
| 5) 高梨 茂, 他:応用薬理 1978; 15:307 | 46 |
| 6) Hasegawa Y, Kikawa Y, Miyamaoto J, et al: Intravenous glycerol therapy should not be used in patients with unrecognized fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. Pediatr Int 2003; 45:5-9 (II-b) | 47 |
| 7) 河野八朗, 小林俊文, 根本泰子, 他:脳内出血に対し脳圧降下剤を長期使用した双胎妊娠の1例. 日本産婦東京会誌 1991; 40:235-238 | 49 |
| 8) 杉本健郎, 木下 洋, 小島崇嗣, 他:新生児の脳圧降下療法. 小児科診療 1981; 45:116-122 | 50 |
| 9) 脳卒中治療ガイドライン http://www.jsts.gr.jp/jss08.html | 51 |

フロセミド furosemide

1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆ 近位、遠位尿管およびヘンレ係蹄で $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 抑制により、ナトリウムおよび水の排泄を促進する¹⁾.
- (2) 薬効
 - ① 利尿作用
 - a) 静注後数分以内に発現し、約 3 時間持続する²⁾.
 - b) 腎血流量、糸球体濾過率(GFR)を上昇させる作用を持ち³⁾、GFR が 20 mL/min 以下でも利尿作用が期待できる⁴⁾.
 - ② 降圧作用⁵⁾ ◆ 高血圧患者に投与した場合、徐々に発現し、作用機序は利尿による循環血漿量の減少、血管壁のナトリウム含量の減少による。
- (3) 薬物動態
 - ① 健康成人にフロセミド 40 mg を静注した場合、約 30 分の半減期で血中より消失する⁶⁾.
 - ② 腎不全(クレアチニンクリアランスが 10 mL/min 以下)に 1 日 1,000 mg を 7 日間投与しても血清の最高および最低濃度の上昇はみられず、反復投与でも蓄積されない。
 - ③ フロセミドは化学的に安定な物質で、主として未変化体として排泄される⁷⁾.
 - ④ 一部は代謝されグルクロン酸抱合体を形成する。
 - ⑤ 蛋白結合率は血清アルブミン濃度(血清蛋白質)に左右され、健康成人での蛋白結合率は 91~99% で、主にアルブミンと結合する⁸⁾.

2) 適 応

- (1) 高血圧(本態性、腎性など)
- (2) 悪性高血圧
- (3) 心性浮腫(鬱血性心不全)
- (4) 腎性浮腫
- (5) 肝性浮腫
- (6) 脳浮腫
- (7) 尿路結石排出促進
- (8) 急性・慢性腎不全による乏尿

3) 用法

通常、1 日 1 回 20 mg を静注または筋注する。年齢・症状により適宜増減。経口薬では 1 日 1 回 40~80 mg を連日または隔日投与するが、腎機能不全ではさらに大量を投与することがある(悪性高血圧では、通常、他の降圧薬と併用する)。

- (1) 悪性高血圧 ◆ 他の降圧薬と併用する。
- (2) 腎機能不全時 ◆ 40~80 mg を静注し、利尿反応のないことを確認したのち 100 mg を静注する。投与後 2 時間以内に、約 40 mL/hr の尿量が得られない場合には用量を漸増。症状により適宜増減。1 回 500 mg まで、1 日量は 1000 mg までとする。投与速度は 4 mg/min 以下とする(急速に静注した場合に難聴があらわれやすい)。

4) 注意点

- (1) 基本的注意点
 - ① 利尿効果が急激にあらわれることがあるので、少量から開始する。脱水、電解質異常、降圧作用に基づく症状に注意する。
 - ② 過量投与 ◆ 電解質および体液喪失により血圧低下、心電図異常、血栓症、急性腎不全、譫妄状態などを引き起こす可能性がある。その場合、状態を観察しながら水分および電解質の補充を行う。
- (2) 禁 忌
 - ① 無 尿 ◆ 効果が期待できない。
 - ② 腎毒性物質または肝毒性物質による中毒の結果起きた腎不全 ◆ 症状を悪化させることがある。
 - ③ 肝性昏睡を伴う腎不全 ◆ 低カリウム血症によるアルカローシス増悪により肝性昏睡が悪化することがある。
 - ④ 明らかな低ナトリウム血症、低カリウム血症 ◆ 電解質異常を起こすことがある。
 - ⑤ テルフェナジンまたはアステミジュール投与中 ◆ QT 延長、心室性不整脈を起こすことがある。
 - ⑥ 著しい循環血液量減少あるいは血圧の低下 ◆ 脱水、血栓塞栓症、ショックを起こすことがある。
 - ⑦ スルホンアミド誘導体過敏症

| | |
|--|----|
| (3) 慎重投与 | 1 |
| ①進行した肝硬変症 | 2 |
| ②重篤な冠硬化症または脳動脈硬化症 | 3 |
| ③重篤な腎障害 | 4 |
| ④重篤な肝障害 | 5 |
| ⑤痛風・糖尿病の家族歴 | 6 |
| ⑥下痢・嘔吐中◆電解質異常を起こすことがある。 | 7 |
| ⑦手術前の患者 | 8 |
| a)昇圧アミンに対する血管壁の反応性を低下させることがある。 | 9 |
| b)筋弛緩薬の効果を増強することがある。 | 10 |
| ⑧ジギタリス製剤・糖質副腎皮質ホルモン薬・ACTH またはグリチルリチン製剤投与中 | 11 |
| ⑨減塩療法時 | 12 |
| ⑩高齢者 | 13 |
| ⑪小児 | 14 |
| (4) 相互作用 | 15 |
| ①昇圧アミンの作用減弱◆血管壁の反応性を低下させる。 | 16 |
| ②非脱分極性筋弛緩薬の作用増強◆低カリウム血症により作用増強される。 | 17 |
| ③他の降圧薬の作用増強 | 18 |
| ④アミノグリコシド系抗生物質、シスプラチンの聴力障害増強◆内耳外有毛細胞の壊死を引き起こす。 | 19 |
| ⑤セフェム系およびアミノグリコシド系抗生物質の腎毒性を増強◆腎での再吸収増加による。 | 20 |
| ⑥ジギタリス製剤の作用増強◆血清カリウム低下により大量のジギタリスが心筋 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ に結合し、心収縮性増強と不整脈が起こる。 | 21 |
| ⑦副腎皮質ホルモン・ACTH およびグリチルリチン製剤による過剰のカリウム放出◆低カリウム血症が起こることがある。 | 23 |
| ⑧糖尿病用薬(スルホニルウレア薬、インスリン)の作用減弱◆細胞内外のカリウム喪失がインスリン分泌抑制、末梢でのインスリン感受性の低下をもたらす。 | 24 |
| ⑨炭酸リチウムの毒性増強◆腎臓における再吸収増加によるリチウム濃度の上昇による。 | 26 |
| ⑩サリチル酸誘導体の毒性発現◆腎臓の排泄部位で両薬物の競合が起こり、サリチル酸誘導体の排泄が遅れる。 | 27 |
| ⑪非ステロイド性抗炎症薬が本薬の作用を減弱◆腎臓でのプロスタグランジン合成を阻害し、水、塩類の体内貯留を引き起こし利尿作用と拮抗する。 | 28 |
| ⑫尿酸排泄促進薬の作用減弱◆尿酸再吸収の間接的増大による。 | 30 |
| ⑬カルバマゼピンによる症候性低ナトリウム血症◆ナトリウム排泄作用が増強するため。 | 31 |
| ⑭コルホルシンダロパートによる不整脈発現の助長◆電解質異常による不整脈誘発の可能性がある。 | 32 |
| (3) 重大な副作用 | 33 |
| ①ショック・アナフィラキシー様症状 | 34 |
| ②再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、赤芽球癆 | 35 |
| ③水疱性類天疱瘡 | 36 |
| ④難聴◆大量に急速に静注した場合にあらわれやすいので 4mg/min 以下で静注する。 | 37 |
| ⑤皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群) | 38 |
| ⑥心室性不整脈(torsades de pointes)◆低カリウム血症を伴う。 | 39 |
| ⑦間質性腎炎 | 40 |
| (4) その他の副作用 | 41 |
| ①血液◆貧血、顆粒球減少、白血球減少、血小板減少 | 42 |
| ②代謝異常◆低ナトリウム血症、低カリウム血症、低クロル性アルカローシス、高尿酸血症、高血糖症 | 43 |
| ③皮膚◆発疹、蕁麻疹、発赤、光線過敏症 | 44 |
| ④消化器◆食欲不振、嘔気・嘔吐、下痢、口渴、膵炎 | 45 |
| ⑤肝臓◆肝障害 | 46 |
| ⑥腎臓◆腎障害 | 47 |
| ⑦精神神経系◆眩暈、耳鳴、頭痛、知覚異常 | 48 |
| ⑧その他◆脱力感、筋肉痛、倦怠感、起立性低血圧、筋痙攣、味覚異常、体熱感、四肢振戦 | 49 |
| (5) 高齢者◆少量から投与を開始し、状態を観察しながら慎重に投与する。 | 50 |
| ①急激な利尿は血漿量の減少をきたし、脱水、低血圧等による立ちくらみ、眩暈、失神等を起こすことがある。 | 51 |

| | |
|---|----------|
| ②特に心疾患等で浮腫を示す場合、急激な利尿は急速な血漿量減少と血液濃縮をきたし、脳梗塞などの血栓塞栓症を誘発すること がある。 | 1 2 |
| ③一般に過度の降圧は好ましくないとされている◆脳梗塞などが起こることがあるため。 | 3 |
| ④低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい | 4 |
| (6) 妊婦、産婦、授乳婦 | 5 |
| ①妊産婦には有益性が危険性を上回る場合のみ投与する。 | 6 |
| ②投与中には授乳を避ける◆母乳中に移行する。 | 7 |
| (7) 小児 | 8 |
| ①低出生体重児 | 9 |
| a) 生後数週以内の呼吸窮迫症の低出生体重児では、動脈管開存のリスクが増加する可能性がある。 | 10 |
| b) 重度の低出生体重児で腎石灰化症を生じた報告がある。 | 11 |
| ②乳児◆電解質バランスが崩れやすい。 | 12 |
| | 13 |
| 5) 参考文献 | 14 |
| (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) Suzuki F, Klusck K, Heidland A : Stop-flow 法による furosemide の作用機序の研究. Klin Wschr 1964 ; 42 : 569-571 (動物実験) | 16 |
| 2) Rupp W, Hajdú P : Lasix の Pharmacokinetics と Pharmacodynamics. Symposium in schloß Reinhartshausen am Rhein 12. Mai, 1969 (III) | 17 18 |
| 3) Vorburger C : Properties and mode of action of furosemide. J Urol Nephrol 1966 ; 72 : 581-590 (III) | 19 |
| 4) Heidland A, Klutsch K, Moormann A, et al : Possibilities and limitations of high dosage diuretic therapy in hydropic renal in- sufficiency. Dtsch Med Wochenschr 1969 ; 94 : 1568-1574 (II-c) | 20 |
| 5) Heinsoth VH : Saluretics in the treatment of hypertension (author's transl). Munch Med Wochenschr 1975 ; 117 : 1199-1204 (III) | 21 22 |
| 6) Rupp W : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Lasix. Scott Med J 1974 ; 19 (Suppl 1) : 5-13 (II-b) | 23 |
| 7) Hammarlund-Udenaes M, Benet LZ : Furosemide pharmacokinetics and pharmacodynamics in health and disease—an update. J Pharmacokinet Biopharm 1989 ; 17 : 1-46 (III) | 24 |
| 8) Cutler RE, Blair AD : Clinical pharmacokinetics of furosemide. Clin Pharmacokinet 1979 ; 4 : 279-296 (III) | 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 |

D-マンニトール D-mannitol

●VII 輸液・電解質液の「D-マンニトール」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆マンニトールは薬理学的に不活性で細胞膜を通過せず、静脈内に投与されれば細胞外液中に分布し、糸球体より自由に濾過され、尿細管で再吸収されることなく尿中に排泄される。その結果、血漿浸透圧が上昇し、細胞内から細胞外への水の移動が起こり、循環血液量の増加がみられる¹⁾。また、血液中の水分の保持能力が高いため、利尿薬でありながら血液量の増加を招き、鬱血性心不全や肺浮腫の増悪の可能性があることから、一般的な利尿薬としては用いられず、脳圧降下や眼圧降下、あるいは薬物中毒等による急性腎不全患者の尿量維持(=腎機能の保護)を目的に用いられている。

(2) 薬効

①脳脊髄圧降下作用²⁾ ◆マンニトールは血漿浸透圧を高め、血液と脳の間浸透圧勾配を生じ、脳実質から水を吸収する。この作用によって脳浮腫を軽減し、頭蓋内圧亢進の治療に用いられる。ただし、マンニトール投与により脳脊髄圧は降下するが、明確な用量反応関係は観察されていない^{3,4)}。0.25g/kgの静注でも脳圧降下作用は観察される³⁾が、1g/kgが一般的に投与されている。

②急性腎不全の予防および治療⁵⁾ ◆浸透圧利尿薬は、糸球体で濾過される大きさであり、親水性で水分拘束力が高く、尿細管にて再吸収を受けない薬物が利用されており、原尿の浸透圧を高い状態に保つことによって、おもにヘンレループ下行脚での水分の再吸収作用を抑制する作用を有する。浸透圧利尿薬を含有した原尿は、高い浸透圧を保持したままヘンレループ下行脚に侵入するため、せっかくの浸透圧勾配による水吸収システムの機能を十全に発現することが適わず、原尿の濃縮が不十分なものとなる。

浸透圧利尿薬は、水の再吸収の抑制によって利尿効果を発現するが、ナトリウムの動態には直接的な影響を及ぼさないため、基本的にナトリウムの排泄には効果がなく、したがって、Na貯留が原因の浮腫には効果がみられない。そのため、術後の無尿・乏尿および外傷・ショック・脱水などに伴う腎前性の急性腎不全の予防・治療に有効である⁶⁾。

③眼内圧降下作用⁷⁾

④脳循環改善作用(No reflow現象の予防) ◆脳虚血に伴う脳の腫脹(毛細血管内皮細胞およびその周囲のグリア細胞におよび、血管内腔の狭小化を引き起こし、脳の腫脹を助長する)による脳循環の障害を改善する効果が示唆されている⁸⁾。

(3) 薬物動態 ◆マンニトールは細胞外液に拡散し、代謝を受けずに糸球体で濾過され、そのまま排泄される。したがって代謝産物もない。投与後30分で効果が発現し、最大効果は約1時間後で、作用は3~4時間持続する。

2) 適応

(1) 術中・術後・外傷後および薬物中毒時の急性腎不全の予防および治療

(2) 脳圧降下および脳容積の縮小

(3) 眼内圧降下

3) 用法

(1) 通常の使用法 ◆1回1~3g/kgを点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、マンニトールとして1日量200gまでとする。投与速度は20%溶液で100mL/3~10分とする。

(2) 色素性腎症(ミオグロビン血症等)による急性尿細管壊死の予防 ◆本邦では適応外である。6.25~12.5gを6時間ごとに静注する⁹⁾。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①マンニトールを投与すると、血漿浸透圧の上昇に伴い循環血液量の急速な増加がみられる。したがって、腎機能の著しく低下している患者、鬱血性心不全の患者に対しては急性腎不全あるいは肺鬱血の増悪、肺水腫を発症する危険性が高いため、慎重に投与する。著明な乏尿あるいは腎機能が不十分と考えられる患者への使用に際しては、次に示す負荷テスト(マンニトールテスト)を行うことが望ましい。

[マンニトールテスト] ◆マンニトール注射液の0.2g/kgあるいは12.5gを3~5分間かけて1回投与する。少なくとも1時間あたり30~50mLの尿量が2~3時間得られるようならば、腎機能は十分と考えられるので治療を開始する。もし十分な尿量が得られなければ、もう1回同量投与する。2回投与しても尿量が十分でなければ、マンニトールによる治療は中止する。

②脱水状態の患者に対しては、利尿作用により血液濃縮をさらに悪化させることがある。他の利尿薬を併用する際にも相乗作用によりさらなる尿量の増加が起こりうるため、輸液の補充を含めた脱水症状への注意が必要である。

(2) 禁忌

①重篤な鬱血性心不全、明らかな肺水腫、重症腎疾患に起因する無尿 ◆急速な循環血液量の増加に起因する急性腎不全、肺水

腫の増悪をきたす危険性があるため。

- ②急性頭蓋内出血のある患者◆これらの患者にマンニトールを投与した場合、脳圧により一時止血していたものが、頭蓋内圧の減少とともに再び出血しはじめることがある。

(3) 副作用

- ①心血管系◆浮腫、高血圧、低血圧(高張液の末梢血管拡張作用¹⁰⁾)、胸部圧迫感
- ②呼吸器系◆肺水腫、低酸素血症
- ③腎臓◆急性腎不全
- ④中枢神経系◆頭痛、嘔気、眩暈(脳圧変動による)
- ⑤電解質異常◆代謝性アシドーシス、高カリウム血症(細胞内液が細胞外に移行するのに伴い細胞内カリウムが細胞外へ移行するため¹⁰⁾)、低ナトリウム血症、高ナトリウム血症(長期間の使用にて起こりうる)
- ⑥その他◆悪寒、口渇、蕁麻疹など

(4) 高齢者◆一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。

(5) 妊婦、産婦、授乳婦等◆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。

(6) 小児◆頭部外傷では有効との報告もある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) 山岡久泰：くすりーマンニトール(Mannitol)臨床麻酔 1980；4：610-611 (Ⅲ)
- 2) James HE, Langfitt TW, Kumar VS, et al：Treatment of intracranial hypertension. Analysis of 105 consecutive, continuous recordings of intracranial pressure. Acta Neurochir (Wien) 1977；36：189-200.
- 3) Marshall LF, SMith RW, Rauscher LA, et al：Mannitol dose requirements in brain-injured patients. J Neurosurg 1978；48：169-172 (II-a)
- 4) Sorani MD, Manley GT：Dose-response relationship of mannitol and intracranial pressure：a metaanalysis. J Neurosurg 2008；108：80-87 (I，メタアナリシス)
- 5) Parry WL, Schaefer JA, Mueller CB：Experimental studies of acute renal failure. I. The protective effect of mannitol. J Urol 1963；89：1-6
- 6) 池尻泰二，小林春樹，田中 実：術後腎不全予防のためのマンニトールの効果について。外科診療 1966；8：1474-1481 (II-a)
- 7) Barry KG, Khoury AH, Brooks MH：Mannitol and isosorbide. Sequential effects on intraocular pressure, serum osmolality, sodium, and solids in normal subjects. Arch.Ophthalmol 1969；81：695-700
- 8) 松前孝幸，飯島一彦，山本達郎：蘇生時におけるマンニトールの脳血流，脳代謝に及ぼす影響。麻酔 1984；33：356-361 (動物実験)
- 9) Sladen RN：ミラー麻酔科学，Miller RD eds，武田純三 監訳，メディカル・サイエンス・インターナショナル，東京，2007，pp609-637
- 10) Cote CJ, Greenhow DE, Marshall BE：The hypotensive response to rapid intravenous administration of hypertonic solutions in man and in the rabbit. Anesthesiology 1979；50：30-35 (II-c)
- 11) 五十洲剛，後藤真理亜，菅 桂一，他：マンニトールの投与速度が血清カリウムに与える影響 臨床麻酔 2002；26：178-180 (II-a)
- 12) 富田忠則：小児頭部外傷の急性期の管理。脳と発達 2000；32：132-113 (総説)

ファモチジン famotidine

1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆胃酸は、アセチルコリン(神経性)やヒスタミン(傍分泌性)、ガストリン(内分泌性)による調節を受けて壁細胞から分泌される。ファモチジンは、胃の壁細胞膜に存在するヒスタミン H₂ 受容体において、ヒスタミンとの結合に可逆的に競合することで酸分泌の抑制作用を示す¹⁾。重量 mg あたりとして、シメチジンの 20 倍、ラニチジン塩酸塩の 7.5 倍強力とされる²⁾。

(2) 薬効

①ヒスタミン H₂ 拮抗薬として、胃酸分泌抑制作用(基礎分泌、テトラガストリンやベタゾール、インスリン、食餌などの各種刺激分泌、夜間分泌、24 時間分泌のそれぞれを抑制)の他に、ペプシン分泌抑制作用や胃粘膜血流量増加作用を示すが、胃粘液分泌や胃内容排出能、肝循環動態、血中ガストリン値、血中プロラクチン値などには影響を及ぼさない。

②胃酸基礎分泌に対する効果としては、健康成人または消化性潰瘍患者に 20 mg を 1 回静注した場合、胃酸分泌は 98.0%、ペプシン分泌は 71.0%、それぞれ抑制される。

(3) 薬物動態³⁾

①経口投与後の吸収は速やかで、最高血中濃度に至る時間は 2.2~2.8 時間、生体内利用率は約 40~50%である。

②経口吸収率は投与量に関わらずほぼ一定であるが、他の強力な制酸薬の併用は 20~30%低下させる。

③静注時は、治療域濃度への到達が速やかに生じ、効果が 10~12 時間維持される。

④血漿蛋白結合率は 15~22%と低い。

⑤排泄半減期は 2~4 時間であり、腎クリアランス(15 L/hr)が糸球体濾過率より大きいことから、糸球体濾過だけでなく、尿管からの分泌も排泄に関与すると考えられている。

⑥未変化体(静注時の未変化体の 24 時間尿中排泄率は 57.8~96.4%)および代謝産物が腎から排泄されるため、腎機能低下患者ではクレアチニンクリアランス値に応じた減量、および投与間隔の延長を考慮する。

⑦血液透析や腹膜透析によるファモチジンの除去は極めて少ない。

2) 適応

(1) 錠剤, 散剤

①胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、上部消化管出血(消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍、出血性胃炎による)、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群

②急性胃炎および慢性胃炎の急性増悪期における胃粘膜病変(糜爛、出血、発赤、浮腫)の改善

(2) 注射液

①上部消化管出血(消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍、出血性胃炎による)、侵襲ストレス(手術後に集中管理を必要とする大手術、集中治療を必要とする脳血管障害・頭部外傷・多臓器不全・広範囲熱傷)による上部消化管出血の抑制

②麻酔前投薬

(3) その他 ◆消化性潰瘍診療ガイドライン(日本消化器病学会)⁴⁾では、出血性潰瘍における内視鏡的治療後の再出血予防、*Helicobacter pylori* 除菌療法、非除菌療法における初期治療および維持療法、薬物性潰瘍(非ステロイド抗炎症薬、低用量アスピリンなど)の予防などの一部にプロトンポンプ阻害薬やヒスタミン H₂ 拮抗薬が推奨されている。プロトンポンプ阻害薬とヒスタミン H₂ 拮抗薬では、一般に、前者の治療率が高い傾向を示す。

3) 用法

(1) 錠剤, 散剤

①上記の適応(1)①に対し、通常、成人には 1 回 20mg を 1 日 2 回(朝食後、就寝前)、または 1 回 40mg を 1 日 1 回(就寝前)投与する。上部消化管出血では、注射剤を優先し、経口投与が可能となった後に切りかえる。

②上記の適応(1)②に対し、通常、成人には 1 回 10mg を 1 日 2 回(朝食後、就寝前)、または 1 回 20mg を 1 日 1 回(就寝前)投与する。

(2) 注射剤

①上記の適応(2)①に対し、通常、成人には 1 回 20mg を生理食塩液またはブドウ糖注射液 20mL に希釈して 1 日 2 回(12 時間毎)緩徐に静注するか、輸液に混合して点滴静注する。または、1 回 20mg を 1 日 2 回筋注する。投与期間はストレスの加わる術後の集中管理または集中治療の期間とする。

②上記の適応(2)②に対し、通常、成人には 1 回 20mg を麻酔導入 1 時間前に筋注するか、生理食塩液またはブドウ糖注射液 20mL に希釈して、緩徐に静注する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①腎機能障害では、血中濃度が持続しやすいため、投与量を減量するか、投与間隔を延長させる。肝機能障害における影響は軽微である。
- ②肝薬物代謝酵素 CYP との親和性はラニチジン塩酸塩より低く、CYP の抑制に基づく薬物相互作用はほとんど存在しない。
- ③胃液 pH を上昇させる薬物は、一般に、経口薬の吸収率および生物学的利用率に影響を与え、例えば、ファモチジンとの併用では、アゾール系抗真菌薬であるイトラコナゾールの経口吸収が低下する。
- ④胃液 pH の上昇に伴う胃内細菌の増殖は、肺炎（市中肺炎、院内肺炎、人工呼吸器関連肺炎）^{5,6)} のリスクを高めるとされるが、術後肺炎の増加には関連しないとの報告もある⁷⁾。

(2) 禁忌◆過敏症の既往歴

- (3) 副作用◆重大な副作用には、ショックやアナフィラキシー症状、血球減少、重症薬疹（Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症）、肝機能障害、横紋筋融解、QT 延長、心室頻拍（Torsades de Pointes を含む）、心室細動、意識障害、痙攣、間質性腎炎、間質性肺炎などがある（いずれも頻度不明）。多いものには、白血球減少や便秘、肝逸脱酵素上昇がある（0.1～5%未満）。

- (4) 高齢者◆腎機能低下に伴う血中濃度の持続が予想される場合、投与量を減量するか、投与間隔を延長させる。

(5) 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女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する（妊娠中の投与に関する安全性は確立していない）。
- ②乳汁分泌性が示されているため、授乳を避けるべきである。

5) 参考文献

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

- 1) Chremos AN : Clinical pharmacology of famotidine: a summary. J Clin Gastroenterol 1987 ; 9 Suppl : 7-12 (III)
- 2) Campoli-Richards DM, Clissold SP : Famotidine. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and a preliminary review of its therapeutic use in peptic ulcer disease and Zollinger-Ellison syndrome. Drugs 1986 ; 32 : 197-221 (III)
- 3) Echizen H, Ishizaki T : Clinical pharmacokinetics of famotidine. Clin Pharmacokinet 1991 ; 21 : 178-194 (III)
- 4) 日本消化器病学会 編：消化性潰瘍診療ガイドライン、南江堂、東京、2009 (III)
- 5) Tryba M : Side effects of stress bleeding prophylaxis. Am J Med 1989 ; 86 : 85-93 (III)
- 6) Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, et al : Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. JAMA 2004 ; 292 : 1955-1960 (II-b)
- 7) Redelmeier DA, McAlister FA, Kandel CE, et al : Postoperative pneumonia in elderly patients receiving acid suppressants: a retrospective cohort analysis. BMJ 2010 ; 340 : c2608 (II-b)

ラニチジン塩酸塩 ranitidine hydrochloride (別名: 塩酸ラニチジン)

1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆胃酸は、アセチルコリン(神経性)やヒスタミン(傍分泌性)、ガストリン(内分泌性)による調節を受けて壁細胞から分泌される。ラニチジン塩酸塩は、胃の壁細胞膜に存在するヒスタミン H₂ 受容体において、ヒスタミンとの結合に可逆的に競合することで酸分泌の抑制作用を示す¹⁾。シメチジンに対して等モル量では2~3倍、重量 mg あたりでは5~6倍強力とされる²⁾。

(2) 薬効

①ヒスタミン H₂ 拮抗薬として、胃酸分泌抑制作用(基礎分泌、テトラガストリン刺激分泌、夜間分泌、24時間分泌、食餌刺激分泌のそれぞれを抑制)の他に、ペプシン分泌抑制作用や胃粘膜保護作用(胃粘膜電位差の上昇による)、胃粘膜出血抑制作用を示すが、酸分泌能や腺外分泌能には影響を与えない。

②胃酸基礎分泌に対する効果としては、健康成人に50mgを1回静注した場合、30分以内に胃液 pH が上昇し、投与後45分~5時間にわたり pH 5以上が維持される(胃液分泌量は45~50%抑制される)。

③消化性潰瘍患者に対する1回150mgの経口投与では、2および4時間後における1時間酸分泌量がそれぞれ95.2%、99.9%に抑制される。

(3) 薬物動態³⁾

①経口投与後の吸収は約30分以内と速やかで、最高血中濃度に至る時間は2.0~2.4時間、生物学的利用率は約50%である。

②吸収は、食餌による促進や制酸薬による遅延などを示すが、臨床的な影響はない。

③静注時は、治療域濃度への到達が速やかに生じ、効果が6~8時間維持される。

④血漿蛋白結合率は27~29%と低い。

⑤肝で代謝を受ける比率が低いため(<10~35%)、肝疾患に伴う投与量調節の必要性は少ない。

⑥排泄半減期は1.9~2.7時間であり、未変化体および代謝産物が腎から排泄されるため、腎機能低下患者ではクレアチニンクリアランス値に応じた減量、および投与間隔の延長を考慮する。

⑦血液透析や腹膜透析によるラニチジン塩酸塩の除去はわずかとされる。

2) 適 応

(1) 錠 剤

①胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群、逆流性食道炎、上部消化管出血(消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍、急性粘膜病変による)

②急性胃炎および慢性胃炎の急性増悪期における胃粘膜病変(糜爛、出血、発赤、浮腫)の改善

③麻酔前投薬

(2) 注射液

①上部消化管出血(消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍、急性胃粘膜病変による)

②侵襲ストレス(手術後に集中管理を必要とする大手術、集中治療を必要とする脳血管障害・頭部外傷・多臓器不全・広範囲熱傷)による上部消化管出血の抑制

③麻酔前投薬

(3) その他 ◆消化性潰瘍診療ガイドライン(日本消化器病学会)⁴⁾では、出血性潰瘍における内視鏡的治療後の再出血予防、*Helicobacter pylori* 除菌療法、非除菌治療における初期治療および維持療法、薬物性潰瘍(非ステロイド抗炎症薬、低用量アスピリンなど)の予防などの一部にプロトンポンプ阻害薬やヒスタミン H₂ 拮抗薬が推奨されている。プロトンポンプ阻害薬とヒスタミン H₂ 拮抗薬では、一般に、前者の治癒率が高い傾向を示す。

3) 使用法

(1) 錠 剤

①上記の適応(1)①に対し、成人には1回150mgを1日2回(朝食後、就寝前)、または1回300mgを1日1回(就寝前)投与する。上部消化管出血では、注射剤を優先し、経口投与が可能となった後に切りかえる。

②上記の適応(1)②に対し、通常、成人には1回75mgを1日2回(朝食後、就寝前)、または1回150mgを1日1回(就寝前)投与する。

③上記の適応(1)③に対し、通常、成人には1回150mgを手術前日就寝前および麻酔導入2時間前の2回投与する。

(2) 注射剤

①上記の適応(2)①に対し、通常、成人には1回50mgを1日3~4回静注または筋注する。

②上記の適応(2)②に対し、通常、成人には1回100mgを1日2回、輸液に混合して点滴静注する。投与期間はストレスの加わる

術後の集中管理または集中治療の期間とする。

- ③上記の適応(2)③に対し、1回50mgを麻酔導入1時間前に静注または筋注する。手術が長時間に及ぶ場合、6時間ごとに50mgを追加投与する。なお、静注では、1回量を生理食塩液またはブドウ糖注射液で20mLに希釈して緩徐に投与するか、輸液に混合して点滴静注する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①腎機能障害では、血中濃度が持続しやすいため、投与量を減量するか、投与間隔を延長させる。肝機能障害における影響は軽微である。
- ②肝薬物代謝酵素CYP(CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6)を抑制するため、これらの酵素の基質となる併用薬(ワルファリンなど)の作用を増強させるが、この抑制作用はシメチジンの約1/10とされ、比較的影響は少ない。アルコールとの併用では、この血中濃度をわずかに上昇させる。
- ③胃液pHを上昇させる薬物は、一般に、経口薬の吸収率および生物学的利用率に影響を与え、例えば、ラニチジンとの併用では、トリアゾラムの吸収増大やアタザナビル、デラビルジン、ゲフィニチブの吸収低下が認められる。
- ④胃液pHの上昇に伴う胃内細菌の増殖は、肺炎(市中肺炎、院内肺炎、人工呼吸器関連肺炎)^{5,6)}のリスクを高めるとされるが、術後肺炎の増加には関連しないとの報告もある⁷⁾。

(2) 禁忌◆過敏症の既往歴

- (3) 副作用◆重大な副作用には、ショックやアナフィラキシー症状、血球減少、肝機能障害、横紋筋融解、意識障害、痙攣、ミオクローヌス、間質性腎炎、重症薬疹(Stevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死症)などがある(いずれも頻度不明)。多いものには、肝逸脱酵素上昇(0.31%)や嘔気・嘔吐(0.09%)、血液像異常(0.07%)がある。

- (4) 高齢者◆腎機能低下に伴う血中濃度の持続が予想される場合、投与量を減量するか、投与間隔を延長させる。

(5) 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女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない)。
- ②乳汁分泌性が示されているため、授乳を避けるべきである。

5) 参考文献

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

- 1) Berner BD, Conner CS, Sawyer DR, et al : Ranitidine: a new H₂-receptor antagonist. Clin Pharm 1982 ; 1 : 499-509 (III)
- 2) Brater DC, Peters MN, Eshelman FN, et al : Clinical comparison of cimetidine and ranitidine. Clin Pharmacol Ther 1982 ; 32 : 484-489 (II-a)
- 3) Grant SM, Langtry HD, Brogden RN : Ranitidine. An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in peptic ulcer disease and other allied diseases. Drugs 1989 ; 37 : 801-870 (III)
- 4) 日本消化器病学会 編：消化性潰瘍診療ガイドライン，南江堂，東京，2009 (III)
- 5) Tryba M : Side effects of stress bleeding prophylaxis. Am J Med 1989 ; 86 : 85-93 (III)
- 6) Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, et al : Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. JAMA 2004 ; 292 : 1955-1960 (II-b)
- 7) Redelmeier DA, McAlister FA, Kandel CE, et al : Postoperative pneumonia in elderly patients receiving acid suppressants: a retrospective cohort analysis. BMJ 2010 ; 340 : c2608 (II-b)

オンダンセトロン ondansetron

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

(別名：塩酸オンダンセトロン)

1) 薬理作用

(1) 作用機序

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

(2) 薬効

①制吐作用◆オンダンセトロン前処置後のフェレットに対するシスプラチンおよびシクロフォスファミド投与では、誘発される嘔吐を有意に抑制する(嘔吐回数の減少および嘔吐発現時間の延長)。

②セロトニン受容体拮抗作用

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

b) Bezold-Jarisch 反射に対する作用◆麻酔ラットでは、5-HT₃ 受容体を介する反射性徐脈を用量依存的に抑制する。

c) セロトニン受容体への親和性◆ラット最後野および迷走神経ホモジネートにおいて 5-HT₃ 受容体に高い親和性を示す。

③その他の受容体サブタイプに対する作用◆セロトニン受容体拮抗薬は、一般に、5-HT₃ 受容体以外の受容体サブタイプに対してほとんど作用を示さないが、オンダンセトロンとトロピセトロンは 5-HT₄ 受容体にも弱い親和性を示す⁴⁾。

(3) 薬物動態

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

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

③血漿蛋白結合率は約 88% (*in vitro*)である。

2) 適応

(1) 抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(嘔気・嘔吐)

(2) 放射線照射後の嘔気、嘔吐。術後嘔気・嘔吐 (PONV)

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

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

3) 用法

(1) 錠剤(4mg)・口腔内速溶錠(4mg)・シロップ(0.5mg/mL)◆通常、成人には 1 回 4mg、1 日 1 回経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。効果不十分な場合には、同量の注射液を投与する。口腔内速溶錠は、錠剤が服用しにくい場合や水分摂取制限が必要な場合に使用する。シロップは小児を対象とし、1 回 2.5mg/m² (シロップとして 5mL/m²)、1 日 1 回経口投与する。最大 1 回 4mg (シロップとして 8mL)とする。効果不十分な場合には、同量の注射液(2.5mg/m²)を投与する。

(2) 注射液(2mg/mL)◆通常、成人には 1 回 4mg、1 日 1 回緩徐に静注する。また、小児には、1 回 2.5mg/m²、1 日 1 回緩徐に静注する。年齢、症状により適宜増減する。効果不十分な場合には、同量を追加投与する。

(3) PONV ◆予防的投与と発症後の治療を目的とした投与方法が用いられる。

①予防的投与◆成人で 4mg、小児で 0.05~0.1mg/kg の経口投与を行う⁸⁾。

②発症後治療目的◆成人で 4mg、小児で 0.1mg/kg の経口投与が至適投与量とされている。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①強い嘔気・嘔吐が生じる抗悪性腫瘍薬(シスプラチン等)投与の場合に限り使用する。
- ②消化管運動の低下することがあるため、消化管通過障害の症状のある患者では、投与後観察を十分に行う。
- ③慎重投与
 - a)薬物過敏症の既往
 - b)重篤な肝障害◆主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇することがある。

(2) 禁忌◆過敏症の既往歴

(3) 副作用◆重大な副作用には、ショックやアナフィラキシー様症状、癲癇様発作がある(いずれも頻度不明)。その他、頻度の多いもの(1%以上)には発熱や頭痛・頭重感、肝逸脱酵素(AST, ALT, LDH, γ -GTP)上昇、総ビリルビン値の上昇、発熱がある。また、頻度の少ないもの(1%未満)には、発疹や震え感、眠気、下痢、便秘、動悸、血管痛、全身倦怠感、発汗などがあり、眼球回転発作やジストニー反応等の錐体外路様症状の報告例がある⁹⁾。

(4) 高齢者◆血漿クリアランスの減少および半減期の延長が認められているが、安全性や有効性については65歳以下の患者と差がないことから、高齢者における用法・用量調節は必要ないと報告がある¹⁰⁾。

(5) 妊婦・授乳婦

- ①妊婦または妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない)。
- ②乳汁分泌性が示されているため、授乳を避ける。

(6) 小児◆低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

(7) 相互作用

- ①CYP3A4の誘導作用を示す薬物(フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシンなど)では、クリアランスの増大により作用が減弱する可能性がある。
- ②トラマドールの鎮痛作用を減弱させるとの報告がある。

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) Gyermek L : 5-HT(3) receptors: pharmacologic and therapeutic aspects. J Clin Pharmacol 1995 ; 35 : 845-855 (III)
- 2) Andrews PLR : The mechanism of emesis induced by anti-cancer therapies. In: Andrews PLR, Sanger GJ, ed. Emesis in anticancer therapy. Mechanisms and treatment. London: Chapman and Hall, 1993, pp111-161 (III)
- 3) Loewen PS, Marra CA, Zed PJ : 5-HT3 receptor antagonists vs traditional agents for the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. Can J Anaesth 2000 ; 47 : 1008-1018 (I)
- 4) Gregory RE, Ettinger DS : 5-HT3 receptor antagonists for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. A comparison of their pharmacology and clinical efficacy. Drugs 1998 ; 55 : 173-189 (III)
- 5) Spitzer TR, Friedman CJ, Bushnell W, et al : Double-blind, randomized, parallel-group study on the efficacy and safety of oral granisetron and oral ondansetron in the prophylaxis of nausea and vomiting in patients receiving hyperfractionated total body irradiation. Bone Marrow Transplant 2000 ; 26 : 203-210 (I)
- 6) Tramer MR, Reynolds JM, Moore RA, et al : Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting. A quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. Anesthesiology 1997 ; 87 : 1277-1289 (I)
- 7) Gan TJ, Meyer TA, Apfel CC, et al : Society for Ambulatory Anesthesia guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg 2007 ; 105 : 1615-1628 (III)
- 8) Watcha MF, Bras BJ, Cieslak GD, et al : The dose-response relationship of ondansetron in preventing postoperative emesis in pediatric patients undergoing ambulatory surgery. Anesthesiology 1995 ; 82 : 47-52 (I)
- 9) Stonell C : An extrapyramidal reaction to ondansetron. Br J Anaesth 1998 ; 81 : 658 (III)
- 10) Roila F, Del Favero A : Ondansetron clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 1995 ; 29 : 95-109 (II-c)

グラニセトロン塩酸塩 granisetron hydrochloride (別名：塩酸グラニセトロン)

1) 薬理作用

(1) 作用機序

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

(2) 薬効

①制吐作用

a) シスプラチンまたはドキソルビシンとシクロフォスファミド併用による誘発嘔吐に対する作用 ◆グラニセトロン前処置後のフェレットに対するシスプラチンまたはドキソルビシンとシクロフォスファミド併用投与では、誘発される嘔吐を有意に抑制する (嘔吐回数の減少および嘔吐潜伏時間の延長)。

b) 放射線誘発嘔吐に対する作用 (注射製剤) ◆グラニセトロン前処置後のフェレットに対する放射線全身照射では、嘔吐回数の減少と嘔吐潜伏時間の延長を認める。

②セロトニン受容体拮抗作用

a) 受容体サブタイプに対する作用 ◆ *in vitro* において 5-HT₃ 受容体に高い親和性を示すが、その他の受容体サブタイプに対する親和性はほとんど認められない。

b) セロトニン誘発徐脈に対する作用 ◆ 麻酔ラットでは、5-HT₃ 受容体を介する反射性徐脈 (Bezold-Jarisch 反射) を用量依存的に抑制する。

(3) 薬物動態

①経口投与後の最高血中濃度は 2.05 時間で得られ、排泄半減期は 5.3 時間である (静注時：3.2 時間)。

②投与後、肝で代謝され、腎から排泄されるが、投与後 24 時間の尿中累積排泄率は 33.7% である。

③他のセロトニン受容体拮抗薬とは異なり、代謝経路として肝チトクローム CYP2D6 を介さない特徴がある⁴⁾。

2) 適 応

(1) 抗悪性腫瘍剤 (シスプラチンなど) 投与に伴う消化器症状 (嘔気、嘔吐)

(2) 造血幹細胞移植前処置時の放射線全身照射に伴う消化器症状 (嘔気、嘔吐) ◆セロトニン受容体拮抗薬は、一般に、上記 (1) 以外の使用は認められていないが、放射線照射後の嘔気・嘔吐や PONV に有効であることが多く報告されている^{5,6)}。

(3) 術後嘔気・嘔吐 (PONV) ◆ PONV の危険因子には、患者因子 (女性に多い) や手術手技 (婦人科手術、腹腔鏡下胆嚢摘出術、中耳手術、斜視手術、扁桃腺摘出術などに多い)、麻酔法 (吸入麻酔に多い) などが挙げられ、これらリスクの高い手術を対象とした各種制吐薬の比較試験では、セロトニン受容体拮抗薬の有用性が示されている^{7,8)}。

3) 使用法

(1) 錠剤 (1 mg, 2 mg) ・細粒 (0.4%) ◆通常、成人には 1 回 2 mg を 1 日 1 回経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。

(2) 注射液 (1 mg/1mL、3mg/3mL)、点滴静注液 (3mg/100mL)

①通常、40 μg/kg を 1 日 1 回静注または点滴静注する (小児には点滴静注のみ)。

②年齢、症状により適宜増減するが、症状が改善されない場合には、10 μg/kg を 1 回追加投与できる。

③成人を対象とする造血幹細胞移植前処置時の放射線全身照射では、照射前に点滴静注し、投与期間は 4 日間を目安とする。

(3) PONV ◆成人および小児に対して 40 μg/kg が至適投与量とされている⁹⁾。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①強い嘔気・嘔吐が生じる抗悪性腫瘍薬 (シスプラチン等) 投与の場合に限り使用する。

②消化管運動の低下することがあるため、消化管通過障害の症状のある患者では、投与後観察を十分に行う。

(2) 禁 忌 ◆過敏症の既往歴

- (3) 副作用◆重大な副作用には、アナフィラキシー様症状がある(頻度不明)。その他、頻度の多いもの(0.1～5%未満)には発疹や頭痛、肝機能検査異常(AST, ALTなど)、発熱、全身倦怠感がある。また、頻度の少ないもの(0.1%未満)には、発赤や眩暈、不眠、頻脈、便秘、胃もたれ感、腹痛、下痢、顔面潮紅などがある。
- (4) 高齢者◆高齢者では副作用の発現に注意し、慎重に投与する。
- (5) 妊婦・授乳婦
- ①妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。
- ②乳汁分泌性が示されているため、授乳を避ける。
- (6) 小児◆低出生体重児、新生児、乳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) Gyermek L : 5-HT₃ receptors: pharmacologic and therapeutic aspects. J Clin Pharmacol 1995 ; 35 : 845-855 (Ⅲ)
 - 2) Andrews PLR : The mechanism of emesis induced by anti-cancer therapies. In: Andrews PLR, Sanger GJ, ed. Emesis in anticancer therapy. Mechanisms and treatment. London: Chapman and Hall, 1993, pp111-161 (Ⅲ)
 - 3) Loewen PS, Marra CA, Zed PJ : 5-HT₃ receptor antagonists vs traditional agents for the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. Can J Anaesth 2000 ; 47 : 1008-1018 (Ⅰ)
 - 4) Tan M : Granisetron: new insights into its use for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Expert Opin Pharmacother 2003 ; 4 : 1563-1571 (Ⅲ)
 - 5) Belkacemi Y, Ozsahin M, Pene F, et al : Total body irradiation prior to bone marrow transplantation: efficacy and safety of granisetron in the prophylaxis and control of radiation-induced emesis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996 ; 36 : 77-82 (Ⅱ-a)
 - 6) Spitzer TR, Friedman CJ, Bushnell W, et al : Double-blind, randomized, parallel-group study on the efficacy and safety of oral granisetron and oral ondansetron in the prophylaxis of nausea and vomiting in patients receiving hyperfractionated total body irradiation. Bone Marrow Transplant 2000 ; 26 : 203-210 (Ⅰ)
 - 7) Tramer MR, Reynolds JM, Moore RA, et al : Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting. A quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. Anesthesiology 1997 ; 87 : 1277-1289 (Ⅰ)
 - 8) Gan TJ, Meyer TA, Apfel CC, et al : Society for Ambulatory Anesthesia guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg 2007 ; 105 : 1615-1628 (Ⅲ)
 - 9) Fujii Y, Tanaka H, Toyooka H : Prophylactic antiemetic efficacy of granisetron in patients with and without previous postoperative emesis. Can J Anaesth 1997 ; 44 : 273-277 (Ⅰ)

ドロペリドール droperidol

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

●X 小児麻酔薬の「ドロペリドール」の頁へ

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

1) 薬理作用^{1,2)}

(1) 作用機序

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

(2) 薬効

- ①中枢神経系では主に大脳の皮質下に作用し、強力な鎮静効果を示す。また、交感神経節後線維の α 受容体を遮断するが、臨床使用量における遮断は不完全である。
- ②ドロペリドールによる α 受容体遮断は、交感神経作動性アミンに対する心血管系の反応を減弱させる。また、末梢血管を直接的に拡張させる。この両者により低血圧と末梢血管抵抗低下が生じる。肺血管抵抗の低下は、特に肺高血圧患者に著しい。アドレナリン誘発性の不整脈を防止するが、他の不整脈に対する抑制効果は不明である。
- ③ドロペリドールは制吐作用を持つが、鎮痛作用はないと考えられている。2.5mg 未満の少量で、嘔気・嘔吐の予防および治療に用いられている^{3,4)}。ドロペリドールの術後嘔気と術後嘔吐の予防効果は同等であるが、その作用時間は短い⁵⁾。
- ④フェノチアジンやブチロフェノンなどの神経遮断薬は、錐体外路症状や悪性症候群の原因となる場合がある。

(3) 薬物動態

- ①吸 取◆筋注または静注後、ドロペリドールの作用は 3～10 分以内に出現するが、ピークに達するのは 30 分以降である。単回投与における鎮静作用は 2～4 時間持続し、意識レベルの軽度の変化は 12 時間後まで持続する場合がある。
- ②分 布◆定常状態分布容積 Vdss は、成人 1.5 L/kg、小児 0.58 L/kg である。ドロペリドールの体内分布は必ずしも明らかでない。血液脳関門を通過し、脳脊髄液に分布する。胎盤通過性に関するデータは不十分であり、乳汁分泌性も不明である。
- ③排 泄◆代謝経路の一部は不明であるが、肝臓で代謝される。ドロペリドールとその代謝産物は尿と糞便に排泄される。投与量の約 10%は未変化体として尿中に排泄される。
 - a) 分布半減期◆二相性の分布を示し、早い初期分布相の半減期 1.4 ± 0.5 分、遅い初期分布相の半減期 14.3 ± 6.5 分である。
 - b) 排泄半減期◆成人では 134 ± 13 分とされ、加齢により延長する可能性がある。小児では 101.5 ± 26.4 分である。

2) 適 応

- (1) 制吐作用◆術後嘔気・嘔吐に対して、代替薬が無効、あるいは副作用のために代替薬が使えない場合に使用する。ドロペリドールの使用量は 2.5mg を超えない。術後嘔気嘔吐ハイリスク群ではデキサメタゾン 8mg と併用する⁶⁾。
- (2) 硬膜外微量オピオイド注入の際の嘔気・嘔吐の予防◆ドロペリドールは用量依存性に QT 延長を引き起こし、トルサード・ド・ポアンツ(torsades de pointes: TdP)のような重篤な不整脈を引き起こす可能性がある。米国食品医薬品局 (FDA) は 2001 年 12 月に、2.5mg を超えるドロペリドールの使用に関して警告文を發出し、ドロペリドールの適応を制吐薬のみに限定した⁷⁻¹⁰⁾。

3) 使用法

- (1) 制吐薬◆制吐薬として、成人における初回投与量は、筋注、静注のいずれも最大 2.5mg であるが、追加投与が必要な場合には 1.25mg を投与する。追加投与は、その利益が副作用の危険を上回ると判断される場合に限り、注意して投与する。術後嘔気・嘔吐の予防には 0.007～0.02 mg/kg を静注する。
- (2) 術後硬膜外鎮痛◆硬膜外オピオイドによる術後鎮痛では、副作用として嘔気・嘔吐、掻痒感などを伴う。2.5 mg/day を硬膜外腔に併用することで、これらの副作用が有意に減少する¹¹⁻¹³⁾。一方、硬膜外投与を無効とする報告もある^{4,14)}。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①気道確保、呼吸管理など、蘇生設備の整った場所で麻酔科医の管理下に使用する。
- ②ニューロレプト麻酔中は気道に注意し、呼吸循環に対する観察を怠らない。

(2) 禁 忌

- ①過敏症の既往歴

- ②痙攣発作の既往歴◆痙攣を誘発することがある。 1
- ③外来患者◆麻酔前後の管理が行き届かない。 2
- ④重篤な心疾患◆重篤な副作用を生じる可能性がある。 3
- ⑤QT延長症候群(QTcの基準値は男性<430 msec, 女性<450 msec)。 4
- (3) 慎重投与 5
- ①MAO阻害薬◆相互作用として中枢神経抑制作用が増強し、覚醒遅延する場合がある。 6
- ②肝障害, 腎障害◆血中濃度が上昇する。 7
- ③パーキンソン病などの錐体外路疾患◆過量投与により錐体外路症状を呈する。 8
- ④β遮断薬◆遮断薬により心血管系に対する作用が増強され、血圧降下、頻脈が生じる場合がある。 9
- ⑤心疾患◆QT延長, 心室性頻拍が発現したとの報告がある。 10
- ⑥ハイリスク状態◆錐体外路症状などの副作用が発現しやすい。 11
- ⑦褐色細胞腫◆異常な血圧上昇を示す場合がある。 12
- (4) QT延長とTdP 13
- ①先天性QT延長症候群の6~12%は安静時に正常なQTc間隔を示すため、診断の遅れる場合がある。 14
- ②後天性(薬物起因性)QT延長症候群は、遅延整流カリウム電流(IKr)に関わる急速活性化チャンネルの障害が発症機序の一部をなすと考えられている。 15
- ③QT延長とのdefiniteな関連を伴う代表的な薬物は、次の通りである¹⁵⁾。 17
- a)抗不整脈薬 18
- クラスIa薬:キニジン, ジソピラミド, プロカインアミド 19
- クラスIc薬:フレカイニド 20
- クラスIII薬:ソタロール, アミオダロン, ニフェカラント 21
- b)抗鬱薬(アミトリプチリン, デシプラミン, イミプラミン) 22
- c)抗精神病薬(ハロペリドール, ピモジド, チオリダジン) 23
- d)抗ヒスタミン薬(テルフェナジン) 24
- e)抗菌薬(エリスロマイシン, ペンタミジン) 25
- ④悪化要因として、性別(女性>男性)、栄養不良(神経性食欲不振, 飢餓, アルコール中毒)や徐脈, 脳血管疾患(くも膜下出血, 外傷), 糖尿病, 高齢者, 電解質異常(低カリウム血症, 低マグネシウム血症, 低カルシウム血症), 心不全(心筋症), 高血圧, 低血糖, 低体温, 甲状腺機能低下症, 心筋虚血, 肥満, 中毒(有機リン剤), 下垂体不全などのさまざまな病態が知られている。 26
- (5) 副作用◆重篤な副作用として、血圧降下(2.25%), 不整脈(頻度不明), 期外収縮(頻度不明), QT延長(頻度不明), 心室性頻拍(頻度不明), 心停止(頻度不明), ショック(0.1%未満), 間代性痙攣(0.1%未満), 悪性症候群(頻度不明)が報告されている。 29
- (6) 高齢者◆減量して使用する。 31

5) 参考文献

- (本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している:I:ランダム化比較試験, II-a:非ランダム化比較試験, II-b:コホート研究または症例対照研究, II-c:時系列研究または非対照実験研究, III:権威者の意見, 記述疫学)
- 1) AHFS Drug Information 2002: American Society of Health-System Pharmacies 2002; 28: 2419-2421 (添付文書集) 36
 - 2) Drug information for the Health Care Professional: 22nd Edition, Micromedex 2002: 1297-1300 (添付文書集) 37
 - 3) Santos A, Datta S: Prophylactic use of droperidol for control of nausea and vomiting during spinal anesthesia for cesarean section. Anesth Analg 1984; 63: 85-87 (I) 38
 - 4) Sanansilp V, Areewatana S, Tonsukchai N: Droperidol and the side effects of epidural morphine after cesarean section. Anesth Analg 1998; 86: 532-537 (I) 39
 - 5) Apfel CC, Cakmakkaya OS, Frings G, et al: Droperidol has comparable clinical efficacy against both nausea and vomiting. Br J Anaesth 2009; 103: 359-363 (?) 41
 - 6) Kasagi Y, Hayashida M, Sugasawa Y, et al: Antiemetic effect of naloxone in combination with dexamethasone and droperidol in patients undergoing laparoscopic gynecological surgery. J Anesth 2013; 27: 879-884 (I) 42
 - 7) Remich SA, Kilborn MJ, Woosley RL: The role of internet-based registries in tandem with genetic screening for the study of drug-induced arrhythmias. Curr Ther Res Clin Exp 2001; 62: 787-795 (II-c) 44
 - 8) Stuth EA, Stucke AG, Cava JR, et al: Droperidol for perioperative sedation causes a transient prolongation of the QTc time in children under volatile anesthesia. Paediatr Anaesth 2004; 14: 831-837 (II-b) 46
 - 9) Gan TJ, White PF, Scuderi PE, et al: FDA "Black Box" warning regarding use of droperidol for postoperative nausea and vomiting: Is it justified? Anesthesiology 2002; 97: 287-289 (III) 47
 - 10) White PF: Droperidol: A cost-effective antiemetic for over thirty years. Anesth Analg 2002; 95: 789-790 (III) 49
 - 11) Nakata K, Mammoto T, Kita T, et al: Continuous epidural, not intravenous, droperidol inhibits pruritus, nausea, and vomiting during epidural morphine analgesia. J Clin Anesth 2002; 14: 121-125 (I) 50

| | |
|---|----|
| 12) Horta ML, Ramos L, Goncalves ZR : The inhibition of epidural morphine-induced pruritus by epidural droperidol. <i>Anesth Analg</i> 2000 ; 90 : 638-641 (I) | 1 |
| 13) Naji P, Farschtschian M, Wilder-Smith OH, et al : Epidural droperidol and morphine for postoperative pain. <i>Anesth Analg</i> 1990 ; 70 : 583-588 (I) | 2 |
| 14) Kjellberg F, Tramer MR : Pharmacological control of opioid-induced pruritus : a quantitative systematic review of randomized trials. <i>Eur J Anaesthesiol</i> 2001 ; 18 : 346-357 (II-b) | 3 |
| 15) Roden DM : Drug-induced prolongation of the QT interval. <i>N Engl J Med</i> 2004 ; 350 : 1013-1022 (III) | 4 |
| | 5 |
| | 6 |
| | 7 |
| | 8 |
| | 9 |
| | 10 |
| | 11 |
| | 12 |
| | 13 |
| | 14 |
| | 15 |
| | 16 |
| | 17 |
| | 18 |
| | 19 |
| | 20 |
| | 21 |
| | 22 |
| | 23 |
| | 24 |
| | 25 |
| | 26 |
| | 27 |
| | 28 |
| | 29 |
| | 30 |
| | 31 |
| | 32 |
| | 33 |
| | 34 |
| | 35 |
| | 36 |
| | 37 |
| | 38 |
| | 39 |
| | 40 |
| | 41 |
| | 42 |
| | 43 |
| | 44 |
| | 45 |
| | 46 |
| | 47 |
| | 48 |
| | 49 |
| | 50 |
| | 51 |

メトクロプラミド metoclopramide

メトクロプラミド塩酸塩 metoclopramide hydrochloride (別名: 塩酸メトクロプラミド)

●VIII 産科麻酔薬の「メトクロプラミド」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序^{1,2)}

- ① 5-HT₄ 受容体刺激作用
- ② 5-HT₃ 受容体拮抗作用
- ③ ドパミン受容体拮抗作用(抗 D₂ 作用)

(2) 薬効

- ① 胃運動に及ぼす影響(5-HT₄ 受容体刺激作用)◆胃運動を亢進する。胃運動が低下した状態に対して優れた効果を示し、その運動性と通過性を高める。
- ② 幽門部・十二指腸の運動に及ぼす影響(5-HT₄ 受容体刺激作用)◆十二指腸の運動を亢進。幽門の機能的狭窄(痙攣)を除き、通過性を促す。
- ③ 制吐作用(ドパミン受容体拮抗作用, 5-HT₃ 受容体拮抗作用)◆中枢性嘔吐, 末梢性嘔吐のいずれにも制吐作用を示す。

(3) 薬物動態

- ① 血中濃度(外国人)◆健康人に 20 mg を経口投与時, 消化管から速やかに吸収され, 約 1 時間後に最高血中濃度(54 ng/mL), 消失半減期 4.7 時間で減少。健康人に静注時, 二相性に消失し, β相の半減期は 5.4 時間。
- ② 代謝および排泄(外国人)◆¹⁴C-標識メトクロプラミド 10 mg を経口投与後 24 時間までに投与量の 77.8%が, メトクロプラミド, N-グルクロン酸抱合体および硫酸抱合体として尿中排泄。
- ③ 乳汁中移行◆授乳婦に 10 mg を経口投与時, 母乳中へ移行。

2) 適応

- (1) 次の場合における嘔気・嘔吐・食欲不振・腹部膨満感◆胃炎, 胃・十二指腸潰瘍, 胆嚢・胆道疾患, 腎炎・尿毒症, 乳幼児嘔吐, 薬剤(制癌剤・抗生物質・抗結核剤・麻酔薬)投与時, 胃内・気管内挿管時, 開腹術後
麻酔および手術時の嘔気・嘔吐(PONV)は, セロトニン(5-HT), ヒスタミン, アセチルコリンやドパミンによって調節されている化学受容器トリガー帯と脳幹の嘔吐中枢に対する麻酔薬の作用によって引き起こされる。PONV に対するメトクロプラミド使用の歴史は古く, 約 40 年前から使用されている³⁾。
- (2) X線検査時のバリウムの通過促進

3) 用法

(1) 投与方法

- ① 経口投与◆1回 10 mg, 1日 4 回食前・就寝前。小児には, シロップ(メトクロプラミド塩酸塩として 0.5~0.7 mg/kg)を用いる。
- ② 注射◆1回 10 mg, 1日 1~2 回筋注または静注(適宜増減)

(2) PONV に対する臨床効果◆本邦における疾患別治療成績では, PONV に対する臨床効果は 87%とされている。

(3) 使用量◆海外において施行された無作為化試験では, 通常使用量のメトクロプラミド(10 mg の静注)は臨床的に有意な抗嘔気作用を示しておらず, 高用量の使用が提唱されている²⁾。デキサメタゾン 8 mg の静注に, メトクロプラミド 25 mg あるいは 50 mg の静注を併用すると PONV は減少したが, メトクロプラミド 10 mg の静注との併用では制吐効果は認められなかった⁴⁾。しかし, PONV に対する効果に, メトクロプラミドの用量反応があるかどうかについての明確な結論は得られていない²⁾。

(4) 他剤との併用◆メトクロプラミド(10 mg の静注)とデキサメタゾン(8 mg の静注)の併用は, メトクロプラミド単独使用(10 mg の静注)に比べて術後早期(術後 6 時間未満)の PONV の頻度を低下させたが, 術後後期(術後 6~24 時間)の PONV の頻度を低下させなかった⁵⁾。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ① 投与により, 内分泌機能異常(プロラクチン値上昇), 錐体外路症状等の副作用があらわれることがある。
- ② 眠気, 眩暈があらわれることがある。
- ③ 制吐作用を有するため, 他の薬物に基づく中毒, 腸閉塞, 脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化することがある。

(2) 相互作用

- ①フェノチアジン系薬物, プチロフェノン系薬物, ラウオルフィアルカロイド薬物, ベンザミド系薬物 ◆内分泌機能異常, 錐体外路症状が発現しやすくなる.
- ②ジギタリス製剤 ◆ジギタリス製剤飽和時の指標となる嘔気・嘔吐, 食欲不振症状を不顕性化することがある.
- ③カルマゼピン ◆カルマゼピンの中毒症状(眠気, 嘔気・嘔吐, 眩暈等)があらわれることがある.
- ④抗コリン薬 ◆相互に消化管における作用を減弱することがある.

(3) 禁忌

- ①本薬の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
 - ②褐色細胞腫の疑いがある患者 ◆急激な血圧上昇をきたすことがある.
 - ③消化管に出血, 穿孔または器質性閉塞のある患者 ◆消化管運動の亢進があるため, 症状を悪化させることがある.
- <慎重投与>

- ①小児
- ②高齢者
- ③腎障害のある患者 ◆高い血中濃度が持続することがある.
- ④脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者 ◆悪性症候群が起りやすい.

(4) 副作用

- ①ショック, アナフィラキシー様症状 ◆ショック, アナフィラキシー様症状(呼吸困難, 喉頭浮腫, 蕁麻疹等)があらわれることがある.
- ②悪性症候群 ◆無動, 強度の筋硬直, 嚥下困難, 頻脈, 血圧の変動, 発汗等が発現し, それに引き続き発熱がみられる場合は, 投与を中止し, 体冷却, 輸液負荷等の全身管理を行う.
- ③意識障害
- ④痙攣
- ⑤遅発性ジスキネジア ◆長期投与により, 口周部等の不随意運動があらわれ, 中止後も持続することがある.
- ⑥錐体外路症状 ◆手指振戦, 筋硬直, 頸・顔部の攣縮, 眼球回転発作
- ⑦内分泌 ◆無月経, 乳汁分泌, 女性化乳房
- ⑧消化器 ◆胃の緊張増加, 腹痛, 下痢, 便秘
- ⑨循環器 ◆血圧低下, 頻脈, 不整脈
- ⑩精神神経系 ◆眠気, 頭痛, 頭重, 興奮, 不安
- ⑪過敏症 ◆発疹, 浮腫
- ⑫その他 ◆眩暈, 倦怠感

- (5) 高齢者 ◆主として腎臓から排泄されるが, 高齢者では腎機能が低下していることが多く, 高い血中濃度が持続することがある. 副作用(錐体外路症状等)の発現に注意し, 用量ならびに投与間隔に留意する. 錐体外路症状に対しては, 抗パーキンソン薬等を投与する.
- (6) 妊婦 ◆妊婦または妊娠している可能性のある婦人および授乳中の婦人には, 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されていない). 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(母乳中に移行することが報告されている).
- (7) 小児 ◆小児では錐体外路症状が発現しやすいため, 過量投与にならないように注意する. 扁桃摘出術を施行された小児において, メトクロプラミド(0.5 mg/kg)の抗嘔気作用は, オンダンセトロン(0.1 mg/kg)に比べて劣っていた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) Brunton LL: Agents affecting gastrointestinal water flux and motility; emesis and antiemetics; bile acids and pancreatic enzymes. In Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A (eds): Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 1995, pp917-936 (III)
- 2) Henzi I, Walder B, Tramèr MR: Metoclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized, placebo-controlled studies. Br J Anaesth 1999; 83: 761-771 (I)
- 3) Sanger GJ, King FD: From metoclopramide to selective gut motility stimulants and 5-HT₃ receptor antagonists. Drug Des Delivery 1988; 3: 273-295 (III)
- 4) Wallenborn J, Gelbrich G, Bulst D, et al: Prevention of postoperative nausea and vomiting by metoclopramide combined with dexamethasone: randomised double blind multicentre trial. BMJ 2006; 333: 324-327 (I)
- 5) 野中明彦, 鈴木聡美, 玉木章雅, 他: メトクロプラミドとデキサメタゾン併用が術後の悪心・嘔吐に与える影響. 麻酔 2008; 57: 978-982 (I)
- 6) Bolton CM, Myles PS, Carlin JB, et al: Randomized, double-blind study comparing the efficacy of moderate-dose metoclopramide and ondansetron for the prophylactic control of postoperative vomiting in children after tonsillectomy. Br J Anaesth 2007; 99: 699-703 (I)

デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム dexamethasone sodium phosphate
(別名：リン酸デキサメタゾンナトリウム)

デキサメタゾン酢酸エステル dexamethasone acetate (別名：酢酸デキサメタゾン)

1) 薬理作用

(1) 作用機序

血中で corticosteroid binding globulin (CBG) と結合した型のグルココルチコイドが、遊離型となって標的細胞の中に入ると、細胞質でグルココルチコイド受容体 (GR) と結合する。GR がホルモンと結合していない段階 (非活性化状態) では、ホルモン結合ドメインに heat shock proteins: HSPs (HSP70, HSP90) が結合している。グルココルチコイドが GR と結合すると、HSPs は離れて、GR は活性化した状態となり、核内に入る。ここで GR どうしが 2 つ組み合わさって 2 量体を形成し、核 DNA のホルモン結合部位 (glucocorticoid responsive elements: GRE) に結合する。その結果 DNA から RNA への転写が起こり、mRNA を経て蛋白質に翻訳され生理活性を示す¹⁾。グルココルチコイドによる抗炎症作用機序は、複数の機構が関与していると考えられているが、炎症性蛋白質遺伝子の転写に関与する転写因子 NF- κ B に直接的に、また抗炎症性蛋白質である I κ B への転写を促進して間接的に抑制する。この結果、サイトカイン産生抑制 (TNF α , IL-1, IL-6 など)、接着分子発現抑制をもたらすなど、グルココルチコイドは生体に存在する何千もの遺伝子に影響を与える²⁾。

一方、グルココルチコイドは肝における糖新生を増加させ、末梢組織におけるブドウ糖取り込みを抑制し、脂肪組織から脂肪酸を遊離させ血中脂肪酸濃度は増加する。この結果、高血糖、脂肪分解、インスリン抵抗性を招く。またカテコラミンやグルカゴンなどの働きに補助的に作用する。

(2) 薬効 ◆強い抗炎症作用の他、抗リウマチ・抗アレルギー作用を有し、また糖、蛋白質、脂質代謝、免疫反応等に影響を及ぼす。抗炎症作用はヒドロコルチゾンの 25 倍であるが、鉱質コルチコイドとしての水分とナトリウム貯留作用はない。本薬 0.75mg はヒドロコルチゾン 20mg と同等である¹⁾。

(3) 薬物動態 ◆生物学的半減期は 36~72 時間と長時間作用性である。健康成人にデキサメタゾン 20mg を静注した場合、速やかに水解されて遊離型デキサメタゾンに変換され、血漿中遊離型デキサメタゾン濃度は、投与後約 5 分で最高値 (58.1 \pm 6.2 μ g/dL) を示し、半減期は 4.74 \pm 0.43 時間である。また主として尿中に排泄され、静注後 24 時間までの遊離型デキサメタゾン排泄率は 5.98 \pm 0.93% を示す。

2) 適 応

(1) 各種炎症性疾患 ◆リウマチ性疾患 (慢性関節リウマチなど)、強直性脊椎炎、膠原病 (エリテマトーデス、全身性血管炎 (ヴェゲナ肉芽腫症などを含む) を主とする非感染性炎症性疾患

(2) アレルギー性疾患 ◆気管支喘息、喘息性気管支炎、薬物その他の化学物質によるアレルギー・中毒、アナフィラキシーショックなど

(3) 内分泌および腎疾患 ◆急性および慢性副腎皮質機能不全 (副腎クリーゼ)、甲状腺中毒症 (甲状腺クリーゼ)、ネフローゼおよびネフローゼ候群など

(4) 血液疾患および悪性腫瘍 ◆紫斑病、溶血性貧血、白血病、顆粒球減少症、紫斑病、再生不良性貧血、悪性リンパ腫および類似疾患など

(5) 肝疾患 ◆劇症肝炎、肝硬変など

(6) 肺疾患 ◆瀰漫性間質性肺炎

(7) 神経疾患 ◆脳脊髄炎 (脳炎、脊髄炎を含む)、脳圧亢進症状、末梢神経炎、重症筋無力症、多発性硬化症など

(8) 低血糖

(9) 外科手術関連

①副腎摘除、副腎皮質機能不全患者に対する補充療法

②侵襲後肺水腫

③外科的ショックおよび外科的ショック様状態

④術中気管支痙攣

⑤脳浮腫

⑥輸血による副作用

⑦術後の腹膜癒着防止

⑧硬膜外投与の適応 ◆椎間板ヘルニアにおける神経根炎 (根性坐骨神経痛を含む)、脊髄浮腫

⑨トリガーポイントのある筋筋膜性の痛み³⁾

3) 使用法

通常成人において、投与方法による1回の投与量(デキサメタゾンリン酸エステルとして)および投与回数(間隔)は以下の通りである。なお、年齢、症状により投与量は適宜増減する。

- ① 静注、筋注 ◆ 2~8mg, 3~6時間ごと
- ② 点滴静注 ◆ 2~10mg, 1日1~2回
- ③ 筋注 ◆ 1回 2~8mg, 3~6時間ごと
- ④ 関節腔内、滑液嚢内注入 ◆ 0.8~5mg, 原則として投与間隔を2週間以上とする。
- ⑤ 腱鞘内注入 ◆ 1回 0.8~2.5mg, 原則として投与間隔を2週間以上とする。
- ⑥ 硬膜外注入 ◆ 1回 2~10mg, 原則として投与間隔を2週間以上とする。
- ⑦ 脊髄腔内注入、胸腔内注入 ◆ 1回 1~5mg, 週1~3回
- ⑧ ネブライザー、喉頭・気管注入 ◆ 1回 0.1~2mg, 1日1~3回

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ① 投与により感染症誘発、続発性副腎皮質機能不全、消化性潰瘍、糖尿病、精神症状等重篤な副作用があらわれることがあるので、適応、症状をよく考慮し、他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には投与しない。また局所投与で十分な場合には、局所療法を行う。
- ② 連用後、急な投与中止で離脱症状(発熱、頭痛、脱力感、筋肉痛、ショックなど)があらわれることがある。投与を中止する場合、徐々に減量するなど慎重に行い、症状があらわれた場合には、直ちに再投与または増量する。
- ③ 長期あるいは大量投与中、または投与中止後6カ月以内の患者では、免疫機能が低下していることがあり、生ワクチンを接種しない。特に水痘、麻疹への感染を極力防ぐよう十分配慮する。
- ④ 本薬投与により気管支喘息患者の喘息発作を増悪させたとの報告があるので、薬物、食物、添加物等に過敏な喘息患者には特に注意を要する。
- ⑤ 相互作用 ◆ 本薬は肝代謝酵素チトクロム p450 3A4 (CYP3A4)により代謝されるので併用薬により相互作用が生ずる。
 - a) フェノバリビタールなどのバルビツール酸誘導体は酵素(CYP)誘導により本薬代謝が促進され本薬の作用が減弱する。
 - b) フェニトイン併用時には作用機序は不明だがフェニトインの血中濃度が上昇または低下するとの報告がある。
 - c) アスピリンなどのサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進するが、本薬を急に減量するとサリチル酸中毒を起こすことが報告されている。
 - d) 抗凝固薬の作用を減弱させる可能性がある ◆ 血栓症の危険性。
 - e) 経口血糖降下薬、インスリン製剤ではこれらの薬剤の作用を減弱する。
 - f) フロセミドなどカリウム排泄性利尿薬との併用で、カリウム排泄作用の増強がある。
 - g) シクロスポリンと本薬大量投与によりシクロスポリンの代謝が阻害され、血中濃度が増加する。
 - h) マクロライド系抗生物質との併用で本薬の効果が増強される。

(2) 禁忌

- ① 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- ② 感染症のある関節腔内、滑液嚢内、腱鞘内または腱周囲への投与
- ③ 原則禁忌(特に必要とする場合には慎重に投与)
 - a) 有効な抗菌薬の存在しない感染症、全身の真菌症患者、結核性疾患患者
 - b) 消化性潰瘍患者
 - c) 精神病患者
 - d) 眼疾患者(単純性疱疹性角膜炎、後嚢白内障、緑内障など)
 - e) 高血圧、電解質異常(特に高Na血症)のある患者
 - f) 血栓症患者
 - g) 内臓手術の術後早期患者(創治癒遅延の可能性あり)
 - h) 急性心筋梗塞患者(心破裂の報告あり)
- ④ 慎重投与
 - a) 感染症患者
 - b) 糖尿病患者
 - c) 骨粗鬆症患者
 - d) 腎不全患者
 - e) 甲状腺機能低下症患者

| | |
|---|----|
| f) 肝硬変, 脂肪肝患者 | 1 |
| g) 脂肪塞栓症患者 | 2 |
| h) 重症筋無力症患者 | 3 |
| i) 高齢者 | 4 |
| (3) 副作用 | 5 |
| ① 重大な副作用 | 6 |
| a) 感染症誘発, 感染症の増悪◆特に, 水痘または麻疹に感染すると, 致命的な経過をたどることがある. | 7 |
| b) 続発性副腎皮質機能不全, 糖尿病 | 8 |
| c) 消化性潰瘍, 膵炎 | 9 |
| d) 精神変調, 鬱状態, 痙攣 | 10 |
| e) 骨粗鬆症, 大腿骨などの骨頭無菌性壊死, ミオパシー, 脊椎圧迫骨折, 病的骨折 | 11 |
| f) 眼圧亢進, 緑内障, 後嚢白内障 | 12 |
| g) 血栓塞栓症 | 13 |
| h) アナフィラキシー様反応, 喘息発作◆気管支喘息患者で喘息発作を増悪させたとの報告がある. | 14 |
| ② その他の副作用 | 15 |
| a) 心血管系◆血圧上昇, 不整脈 | 16 |
| b) 消化器系◆下痢, 嘔気・嘔吐, 胃痛, 腹部膨満感, 食欲異常 | 17 |
| c) 体液・電解質◆浮腫, ナトリウム貯留, 低カリウム性アルカローシス | 18 |
| d) 皮膚症状◆創傷治癒障害, 点状出血, 紅斑 | 19 |
| e) 血液◆白血球増多 | 20 |
| f) 精神神経系◆多幸症, 不眠, 頭痛 | 21 |
| (4) 高齢者への投与◆高齢者への長期投与は, 感染症の誘発, 糖尿病, 骨粗鬆症, 高血圧症などの副作用があらわれやすいので慎重に投与する. | 22 |
| (5) 妊産婦, 授乳婦などへの投与 | 24 |
| 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. また新生児に副腎不全を起こすことがある. | 25 |
| ② 本剤は母乳中へ移行するので, 投与中は授乳を避ける. | 27 |
| (6) 小児への投与 | 28 |
| ① 発育抑制があらわれることがある. | 29 |
| ② 長期投与で, 頭蓋内圧亢進症状があらわれることがある. | 30 |
| ③ 低出生体重児では, 脳性麻痺, 一過性の肥大型心筋症が報告されている. | 31 |
| (7) その他 | 32 |
| ① インドメタシン投与中にデキサメタゾン抑制試験を実施すると試験結果が偽陽性となる可能性がある. | 33 |
| ② 血中コルチゾール濃度測定には本剤の使用は影響しないが, 敗血症患者で ACTH 負荷試験前に使用すると, 下垂体副腎系の抑制が長期間に及び, ACTH 負荷試験の正しい評価ができなくなる ²⁾ . | 34 |

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)
- Schimmer BP, Parker KL: Adrenocorticotrophic hormone; Adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG (eds); Goodman and Gilman's the Pharmacological basis of therapeutics, 10th ed. New York, McGraw-Hill 2001, pp1657-1677 (III)
 - Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al: Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: Consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med 2008; 36: 1937-1949 (III)
 - 森本昌弘: トリガーポイント注射. 宮崎東洋 編著: 神経ブロック 関連疾患の生理と手技, 真興交易(株)医書出版部, 2000, pp362 (III)

ヒドロコルチゾン hydrocortisone (別名: コルチゾール, cortisol)

ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム hydrocortisone sodium phosphate
(別名: リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム, リン酸コルチゾールナトリウム)

ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム hydrocortisone sodium succinate
(別名: コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム, コハク酸コルチゾールナトリウム)

●XII その他 6. 気管支拡張薬の「ヒドロコルチゾン」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆コルチコステロイドの一般的機序としては、標的組織の特異的受容体と結合しコルチコステロイド反応性遺伝子の発現を調節し、様々な組織での蛋白質合成および配列に影響を及ぼすことである。

ナトリウムや水の貯留を促進する鉱質コルチコイドとしての作用機序は、グルココルチコイドほど詳細にされていないが、活性化鉱質コルチコイド受容体の核 DNA のホルモン結合部位 (HRE) への結合により転写が促進されることなど、基本的にグルココルチコイドと同様である。しかしおもな標的組織は腎臓の遠位尿管および集合管、結腸、唾液腺、汗腺、海馬などに限られる¹⁾。

(2) 薬効 ◆ヒドロコルチゾン (コルチゾール) は生体に存在する。アルドステロンに比し、鉱質コルチコイド作用も弱いながら存在する。糖、蛋白質、脂質代謝等に影響を及ぼす¹⁾。

①抗ショック作用 ◆非ストレス時に分泌される 1 日に分泌されるヒドロコルチゾン量は 10 mg 程度であり、侵襲の大きな手術時には 75 ~ 150 mg に達する²⁾。

②抗炎症作用 ◆抗炎症作用は弱い。抗炎症作用の力価としてヒドロコルチゾン 20 mg は、プレドニゾン 5 mg、4 mg、デキサメサゾン 0.75 mg と同等である。

③抗アレルギー作用、抗体産生の抑制

④副腎機能不全の補償作用

(3) 薬物動態 ◆生物学的半減期は 8 ~ 12 時間と合成ステロイド薬の中では短時間作用型である。

①血中濃度 ◆ヒドロコルチゾンコハク酸エステル製剤は体内でヒドロコルチゾンに変換される。喘息児 10 例を対象とし、ヒドロコルチゾンコハク酸エステル (ヒドロコルチゾンとして 5 mg/kg) を 1 回静注したところ、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルは投与後 5 分で最高血中濃度 26.36 mg/L に達し、半減期 5.38 分でヒドロコルチゾンに変換された。ヒドロコルチゾンとして 1 回 1 mg/kg 筋注後の血中濃度は 30 ~ 60 分で最高値となる。

②排泄 ◆主としてグルクロン酸抱合で尿中に排泄される。

2) 適応

(1) 急性循環不全 (出血性ショック, 外傷性ショック) およびショック様状態における救急

(2) 内分泌疾患 ◆急性副腎皮質機能不全 (副腎クレーゼ), 慢性副腎皮質機能不全 (原発性, 続発性, 下垂体性, 医原性), ACTH 単独欠損症, 甲状腺中毒症 (甲状腺クレーゼ)

(3) 膠原病 ◆リウマチ熱, エリテマトーデス

(4) アレルギー性疾患 ◆気管支喘息, 喘息発作重積状態, アナフィラキシーショック, 薬物その他の化学物質によるアレルギー・中毒 (薬疹, 中毒疹を含む), 蕁麻疹など

(5) 神経疾患 ◆脳脊髄炎, 重症筋無力症, 多発性硬化症, 末梢神経炎など

(6) 消化器疾患 ◆潰瘍性大腸炎など

(7) 呼吸器疾患 ◆びまん性間質性肺炎 (肺線維症)

(8) 重症感染症

(9) 低血糖

(10) 消耗性疾患の全身状態改善

(11) 外科手術関連

①副腎摘除, 副腎皮質機能不全患者に対する補充療法

②外科的ショックおよび外科的ショック状態, 敗血症性ショック状態³⁾

③術中気管支痙攣, 侵襲後肺水腫, 脳浮腫, 輸血による副作用

3) 用法

ヒドロコルチゾンとしての投与法は次の通りである。年齢, 症状により用量は適宜増減する。また、ヒドロコルチゾン酢酸エステルは関節内・組織内注射用であり、静注はしない。また気管支喘息に関しては、XII その他 6. 気管支拡張薬の「ヒドロコルチゾン」の頁にも記載がある。

- (1) 急性循環不全およびショック様状態における救急◆ヒドロコルチゾン 1 回 250~1,000 mg を緩徐に静注または点滴静注する。効果がないうちは適宜追加投与可能。投与量が 500 mg を超えるときには、静脈炎、血管痛があらわれることがあり、少なくとも 10 分以上かけて投与することが望ましい。 1
2
3
- (2) 小児の気管支喘息発作◆症状に応じて、2 歳未満では 5 mg/kg を 6~8 時間ごとに 10 分程度かけて緩徐に静注するか 30 分程度かけて点滴静注する。2 歳以上では 5~7 mg/kg を 6 時間ごとに投与する。過剰投与にならないよう注意する。痙攣性疾患を有する乳児への投与は原則として推奨されない⁴⁾。 4
5
6
- (3) 副腎皮質機能不全患者の術中・術後の補充療法◆投与量や投与方法についてコンセンサスは完全には得られていないが、過量投与は避け、手術侵襲に応じて投与量を調節する方向にある。次に例を示す。 7
8
①侵襲が小さな手術(鼠径ヘルニアなど)では、手術開始時に 25 mg を静注し、術後は術前のステロイド投与を即刻開始する。 9
②侵襲が中等度(開腹による胆嚢摘出術など)では手術日 1 日量 75 mg (8 時間ごとに 25 mg 静注)とし、術後 1~2 日で離脱する。 10
③侵襲が大きな手術(心臓大血管手術、食道癌手術、下垂体手術など)では最大 150 mg/日(50 mg を 8 時間ごとに静注など)以下に留め、特に病態の悪化がない場合には術後 2~3 日で術前ステロイド療法に切り替える。このとき、経口摂取が可能となっていることが必要であり、また術前の経口ステロイド投与は手術当日も忘れてはならない^{2, 5)}。 11
12
13
- (4) 敗血症性ショック◆輸液負荷および昇圧薬に反応しない場合には、ヒドロコルチゾン 200 mg/日を 4 回に分割して静注するか、最初に 100 mg を静注し、以後 1 mg/kg/hr を点滴静注する。病態が悪化しないなら最低 7 日間投与し、それ以後に減量し離脱を図る³⁾。 14
15
- (5) その他の静注、点滴静注、筋注◆ 50~100 mg, 1 日 1~4 回投与する。緊急時 1 回用量は 100~200 mg とする。 16
- (6) 関節腔内注入◆ 5~25 mg, 原則として投与間隔を 2 週間以上とする。 17
- (7) 軟組織内注入◆ 12.5~25 mg, 原則として投与間隔を 2 週間以上とする。 18
- (8) 硬膜外注入◆ 12.5~50 mg, 原則として投与間隔を 2 週間以上とする。 19
- (9) 脊髄腔内注入◆ 10~25 mg 投与する。 20
- (10) 腹腔内注入◆ 1 回 40 mg 投与する。 21
- (11) ネブライザー、鼻腔、喉頭・気管注入◆ 10~15 mg, 1 日 1~3 回投与する。 22
23

4) 注意点 24

(1) 基本的注意点 25

- ①投与により、感染症誘発、続発性副腎皮質機能不全、消化性潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用があらわれることがある。慎重に適応を選び、投与中には副作用の出現に注意する。 26
27
- ②連用後、急な投与中止で離脱症状(発熱、頭痛、脱力感、筋肉痛、ショックなど)があらわれることがある。投与を中止する場合、徐々に減量するなど慎重に行い、症状があらわれた場合には、直ちに再投与または増量する。 28
29
- ③免疫抑制が生じる量の副腎皮質ホルモン薬の投与を受けている患者では、生ワクチンまたは弱毒生ワクチンを接種しない。特に投与中に水痘、麻疹に感染すると致命的な経過をたどることがある。 30
31
- ④気管支喘息患者の喘息発作を悪化させることがある。 32
- ⑤眼科領域での使用では、原則として 2 週間以上の長期投与は避ける。 33
- ⑥相互作用◆併用する場合、用量について注意する。 34
a) バルビツール酸誘導体併用では酵素(CYP)誘導によりヒドロコルチゾン代謝が促進され、効果が減弱することがある。 35
b) 抗凝固薬の作用を増強または減弱させるので、抗凝固薬の投与量の調節を要する。 36
c) カリウム排泄性利尿薬との併用で、カリウム排泄作用を増強させ、低カリウム血症が起こることがある。 37
d) 非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)との併用で消化管出血の危険性がある。 38
e) サリチル酸誘導体の代謝・排泄を促進するので、ヒドロコルチゾンの急激な減量または中止によりサリチル酸誘導体濃度が上昇しサリチル酸中毒を起こすことがある。 39
40
f) 非脱分極性筋弛緩薬との短期間の併用でもミオパチー、四肢麻痺が生ずることがある。 41
g) ジゴキシン投与時には、ヒドロコルチゾンによりカリウム排泄作用が増強し、低カリウム血症によりジゴキシンの作用増強、中毒の可能性が有る。 42
43
h) 経口血糖降下薬、インスリン製剤の作用を減弱させ、血糖値上昇をもたらす。 44
i) シクロスポリンとの併用では相互に代謝が阻害され、シクロスポリンの血中濃度が上昇し、痙攣等を生じる。 45
j) エリスロマイシンにより、ヒドロコルチゾンの代謝が障害され、ヒドロコルチゾンの作用が増強することがある。 46

(2) 禁忌 47

- ①原則禁忌 48
a) 有効な抗菌薬が存在しない感染症、全身の真菌症患者 49
b) 急性心筋梗塞を起こした患者(ヒドロコルチゾンにより心破裂を起こしたとの報告あり) 50
51

| | |
|--|----|
| ②慎重投与 | 1 |
| a) 消化性潰瘍, 憩室炎の患者 | 2 |
| b) 糖尿病患者 | 3 |
| c) 感染症患者 | 4 |
| d) 結核性疾患の患者 | 5 |
| e) 単純疱疹性角膜炎の患者 | 6 |
| f) 骨粗鬆症の患者 | 7 |
| g) 精神病の患者 | 8 |
| h) 後嚢白内障, 緑内障の患者 | 9 |
| i) 腎不全, 高血圧, 鬱血性心不全の患者 | 10 |
| j) 電解質異常の患者 | 11 |
| k) 甲状腺機能低下, 肝硬変の患者 | 12 |
| l) 脂肪肝, 脂肪塞栓症の患者 | 13 |
| m) 血栓症の患者 | 14 |
| n) 重症筋無力症の患者 | 15 |
| o) 気管支喘息の患者 | 16 |
| p) 術後早期の内臓手術の患者 | 17 |
| q) 潰瘍性大腸炎の患者 | 18 |
| (3) 副作用 | 19 |
| ① 重大な副作用 | 20 |
| a) アナフィラキシー様症状, 喘息発作増悪 | 21 |
| b) 感染症誘発, 感染症の増悪◆特に, 水痘または麻疹に感染すると, 致命的な経過をたどることがある. | 22 |
| c) 続発性副腎皮質機能不全, 糖尿病 | 23 |
| d) 骨粗鬆症, 骨頭無菌性壊死 | 24 |
| e) 胃腸穿孔, 消化管出血, 消化性潰瘍 | 25 |
| f) ミオパチー | 26 |
| g) 血栓症 | 27 |
| h) 頭蓋内亢進症, 痙攣 | 28 |
| i) 精神変調, 鬱病 | 29 |
| j) 糖尿病 | 30 |
| k) 緑内障, 後嚢白内障 | 31 |
| l) 気管支喘息 | 32 |
| m) 心破裂 | 33 |
| n) 鬱血性心不全 | 34 |
| ② その他の副作用 | 35 |
| a) 内分泌◆月経異常, クッシング様症状 | 36 |
| b) 消化器◆膣炎, 下痢, 嘔気・嘔吐, 胃痛, 腹部膨満感, 食欲異常 | 37 |
| c) 循環器◆血圧上昇, 血圧下降, 徐脈 | 38 |
| d) 精神神経症状◆多幸症, 不眠, 頭痛, 眩暈 | 39 |
| e) 体液・電解質◆浮腫, ナトリウム貯留, 低カリウム性アルカローシス | 40 |
| f) 肝臓◆AST 上昇, ALT 上昇, ALP 上昇, 脂肪肝 | 41 |
| g) 血液◆白血球増多 | 42 |
| h) 皮膚◆創傷治癒障害, 点状出血, 紅斑 | 43 |
| (4) 高齢者◆高齢者への長期投与は, 感染症の誘発, 糖尿病, 骨粗鬆症, 高血圧症, 後嚢白内障, 緑内障などの副作用があらわれやすいので慎重に投与する. | 44 |
| (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. 新生児に副腎不全を起こすことがある. また投与中には授乳を避ける. | 46 |
| (6) 小児◆発育抑制があらわれることがある. また長期投与で, 頭蓋内圧亢進症状があらわれることがある. 投与部位の萎縮を起こすことがあるため, 筋注, 皮内注射は極力避ける. | 48 |

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) Schimmer BP, Parker KL : Adrenocorticotrophic hormone ; Adrenocortical steroids and their synthetic analogs ; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG (eds) ; Goodman and Gilman's the Pharmacological basis of therapeutics, 10th ed. New York, McGraw-Hill 2001, pp1657-1677 (総説)
- 2) Jung C, Inder WJ : Management of adrenal insufficiency during the stress of medical illness and surgery. Med J Aust 2008 ; 188 : 409-413 (総説)
- 3) Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al : Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients : Consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med 2008 ; 36 : 1937-1949 (総説)
- 4) 社団法人日本アレルギー学会, アレルギー疾患 診断・治療ガイドライン 2007, 喘息予防・管理ガイドライン 2006, 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005, 協和企画, 2007 (Ⅲ)
- 5) Salem M, Tanish RE, Bromberg J, et al : Perioperative glucocorticoid coverage. Ann Surg 1994 ; 219 : 416-425 (総説)

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

メチルプレドニゾロン methylprednisolone

メチルプレドニゾロン酢酸エステル methylprednisolone acetate

(別名：酢酸メチルプレドニゾロン)

メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム methylprednisolone sodium succinate

(別名：コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム)

●XII その他 6. 気管支拡張薬の「メチルプレドニゾロン」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆コルチコステロイドの一般的機序としては、標的組織の特異的受容体蛋白質と結合し、コルチコステロイド反応性遺伝子の発現を調節し、様々な組織での蛋白質合成のレベルおよび配列に影響を及ぼすことである。

グルココルチコイド作用のうち抗炎症作用機序は、複数の機構が考えられており、アラキドン酸代謝物・サイトカイン産生抑制、接着分子発現抑制、抗体および急性期蛋白産生抑制、炎症細胞産生機能分子(プロテアーゼ、一酸化窒素、スーパーオキシド)への作用、炎症細胞の(アポトーシスによる)崩壊促進などが含まれる。

また、抗ショック作用の機序としては、リゾソーム膜の安定化、膜透過性亢進の抑制、心筋抑制因子(MDF)の増加抑制などが考えられている。

(2) 薬効

①抗炎症作用 ◆抗炎症作用は強力であり、抗炎症作用としての力価は、ヒドロコルチゾン(コルチゾール)の5倍である。ヒドロコルチゾン20mgは、プレドニゾロン5mg、メチルプレドニゾロン4mg、デキサメサゾン0.75mgと同等である。逆にナトリウム貯留(鉍質コルチコイド)作用はヒドロコルチゾンの1/2と弱い。

②抗ショック作用 ◆リゾソーム膜の安定化、膜透過性亢進の抑制、心筋抑制因子の増加抑制が認められている。

③抗アレルギー作用、抗体産生の抑制

④急性脊髄損傷に対する改善効果 ◆運動障害および感覚障害の改善、脊髄血流量低下の抑制、エネルギー代謝の改善、脂質過酸化の抑制が認められている。

⑤抗喘息作用 ◆炎症メディエータ産生抑制、炎症性サイトカイン・ケモカイン産生抑制¹⁾、血管透過性亢進抑制、炎症細胞の気管・肺への浸潤抑制²⁾、β受容体感受性低下抑制、気道における粘液分泌抑制が認められている。

(3) 薬物動態

①血中濃度 ◆健康成人に、メチルプレドニゾロンとして500mgを静注した結果、定常状態において、血漿中メチルプレドニゾロンのAUCは $11.3 \pm 1.2 \mu\text{g/mL}$ (平均値±標準偏差)、消失速度定数は $0.33 \pm 0.02/\text{hr}$ (半減期:2.1/hr)であった³⁾。また、メチルプレドニゾロンとして10~3,000mgの投与量の範囲において、血漿中メチルプレドニゾロンのAUCは投与量に比例して増加した。生物学的半減期は12~36時間である⁴⁾。

②分布 ◆ラットに³H-メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム(メチルプレドニゾロンとして30mg/kg)を静注したとき、5分後にはほとんどの組織に放射能の分布がみられ、投与後24時間には、各組織内濃度は速やかに減少した。

③代謝 ◆一般にステロイド骨格の6β水酸化反応は、肝代謝酵素チトクロームP4503A4(CYP3A4)により触媒され、6β水酸化体が主要代謝産物であった。

④排泄 ◆ラットにおいて、メチルプレドニゾロンとして30mg/kgを静注したとき、24時間後に尿中へ14.3%、糞中へ67.2%が排泄された。また乳汁移行が認められた。

2) 適応

(1) 急性循環不全(出血性ショック、敗血症性ショック)

(2) 腎臓移植に伴う免疫反応の抑制

(3) 受傷後8時間以内の急性脊髄損傷患者(運動機能障害および感覚機能障害を有する場合)における神経機能障害の改善

(4) 気管支喘息(XII その他 6. 気管支拡張薬の「メチルプレドニゾロン」の頁にも記載がある)

(5) 再発または難治性悪性リンパ腫

(6) 重症急性呼吸窮迫症候群(ARDS, $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ 比 < 200)⁵⁾ ◆本邦において保険適応外である。

(7) 各種疾患に対するステロイドパルス療法⁶⁾ ◆本邦において保険適応外である。

3) 使用法

(1) 急性循環不全

①出血性ショック ◆1回125~2000mgを緩徐に静注または点滴静注する。症状が改善しない場合、適宜追加投与する。

②敗血症性ショック ◆通常、成人で1回1000mgを緩徐に静注または点滴静注する。症状が改善しない場合、1000mgを追加投

- 与する。年齢、症状により適宜増減する。しかし大量投与は最近の American College of Critical Care Medicine の声明では推奨されていない⁵⁾。
- (2) 腎臓移植に伴う免疫反応の抑制◆通常、成人でメチルプレドニゾロンとして1日40～1000mgを緩徐に静注または点滴静注する。年齢、症状により適宜増減する。
- (3) 受傷後8時間以内の急性脊髄損傷患者（運動機能障害および感覚機能障害を有する場合）における神経機能障害の改善◆受傷後8時間以内に、メチルプレドニゾロンとして30mg/kgを15分かけて点滴静注し、その後45分間休薬し、5.4mg/kg/hrを23時間点滴静注する。
- (4) 気管支喘息(XII その他 6. 気管支拡張薬の「メチルプレドニゾロン」の頁にも記載がある)
- ①成人◆メチルプレドニゾロンとして初回量40～125mgを緩徐に静注または点滴静注する。その後、症状に応じて、40～80mgを4～6時間ごとに緩徐に追加投与する。ただし、ステロイド薬の明らかな効果発現までの時間(4時間くらい)と安全性を考慮して、初回の投与には30分～1時間を目途にした点滴投与が推奨される⁷⁾。
- ②小児
- a) 2～15歳では、メチルプレドニゾロンとして1.0～1.5mg/kgを緩徐に静注または点滴静注する。その後、症状に応じて、1.0～1.5mg/kgを4～6時間ごとに緩徐に追加投与する⁷⁾。
- b) 2歳未満の小児では、メチルプレドニゾロンとして0.5～1.0mg/kgを緩徐に静注または点滴静注する。追加投与は同量を6～12時間ごとに行う。
- (5) 再発または難治性悪性リンパ腫◆メチルプレドニゾロン250～500mgを1日1回5日間、緩徐に静注または点滴静注する。これを1コースとして、3～4週間繰り返す。
- (6) 重症急性呼吸窮迫症候群(ARDS)◆重症ARDSの早期からメチルプレドニゾロン1mg/kg/日を持続静注し、減量は14日以上経過した後、緩徐に行う(American College of Critical Care Medicineの推奨声明)⁵⁾。
- (7) ステロイドパルス療法◆間質性肺炎の急性増悪期で大量(1g/日程度、小児では50mg/kg/日程度)を3日間程度投与する。しかしその効果についてはまだ確定されていない⁶⁾。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①投与により、感染誘発、循環器障害、続発性副腎皮質機能不全、消化性潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な合併症を生ずる危険性がある。
- ②高用量を急速静注(500mg以上を10分未満で投与)することにより、心停止、循環虚脱、不整脈などがあらわれたとの報告があるので、これらの副作用の出現に十分注意の上、緩徐に投与する(250mgを超えるときには、少なくとも30分以上かけての投与が望ましい)。
- ③敗血症性ショックの場合は発生初期において、直ちに投与開始することが望ましく、効果が認められないときは投与を中止する。
- ④連用する場合、急な投与中止で離脱症状があらわれることがある。投与を中止する場合は、徐々に減量するなど慎重に行う。
- ⑤気管支喘息◆気管支喘息発作を悪化させることがある。特に薬物(アスピリン等)、食物、添加物アレルギー患者では注意を要する。
- ⑥投与中に水痘や麻疹に感染すると致命的となることがあるので次の注意が必要である。
- a) 投与前にこれらの感染の既往や予防接種の有無をチェックする。
- b) これらの既往がない患者においては感染を極力防ぐよう十分留意する。
- c) 本薬投与中には生ワクチンまたは弱毒ワクチンを接種しない。
- ⑦相互作用◆併用する場合、用量について注意する。
- a) シクロスポリンとの併用で相互に代謝が阻害され、双方の血中濃度が上昇する。痙攣などの副作用が生じやすくなる。
- b) エリスロマイシン、オレアンドマイシンリン酸塩、イトラコナゾール、ミコナゾール、キヌグリステン、ダルホプリステンは本薬の代謝酵素を阻害するため、本薬の作用が増強する。
- c) ワルファリンなど抗凝固薬の作用を減弱させる可能性がある。
- d) 非脱分極性筋弛緩薬との併用により機序不明だが、短期間で四肢麻痺、ミオパチーを生ずることがある。
- e) 非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)との併用で消化性潰瘍、消化管出血をきたすことがある。
- f) フロセミドなどカリウム排泄性利尿薬との併用で、カリウム排泄作用の増強がある。
- g) カリウム排泄の増強によりジゴキシンの作用が増強する。
- h) アスピリンなどのサリチル酸誘導体の代謝・排泄を促進するので、本薬の急激な減量や中止によりサリチル酸中毒を起こすことがある。
- i) フェノバルビタールなどのバルビツール誘導体では酵素(CYP)誘導が促進され、本薬の作用が減弱することがある。
- j) 経口糖尿病剤では本薬による糖新生促進で、効果が減弱することがある。

| | |
|--|--------|
| (2) 禁忌 | 1 |
| ①本薬に対し過敏症の既往歴のある患者 | 2 |
| ②生ワクチンまたは弱毒生ワクチン投与 〈原則禁忌〉 | 3 4 |
| ①有効な抗菌剤の存在しない感染症, 全身真菌症患者 | 5 |
| ②腎機能低下および慢性腎不全のある重症感染症患者(本薬の大量投与により死亡率を増加させたとの報告がある) | 6 |
| ③急性心筋梗塞患者(心破裂の報告がある) | 7 |
| (3) 慎重投与 | 8 |
| ①消化性潰瘍, 憩室炎, 腸吻合術後早期の患者 | 9 |
| ②糖尿病患者 | 10 |
| ③感染症患者, 特に結核性疾患患者 | 11 |
| ④骨粗鬆症患者 | 12 |
| ⑤精神病患者 | 13 |
| ⑥後嚢白内障, 緑内障の患者 | 14 |
| ⑦腎不全, 高血圧, 鬱血性心不全, 電解質異常のある患者 | 15 |
| ⑧甲状腺機能低下症患者 | 16 |
| ⑨脂肪肝, 脂肪塞栓症の患者 | 17 |
| ⑩血栓症患者 | 18 |
| ⑪重症筋無力症患者 | 19 |
| ⑫気管支喘息患者 | 20 |
| ⑬乳製品に対して過敏症のある患者 | 21 |
| ⑭潰瘍性大腸炎患者 | 22 |
| (4) 副作用 | 23 |
| ①重大な副作用 | 24 |
| a) アナフィラキシー様症状を伴うショック | 25 |
| b) 急速静注による心停止, 循環性虚脱, 不整脈 | 26 |
| c) 本薬増量とともに発現頻度が増加する感染症 | 27 |
| d) 続発性副腎皮質機能不全 | 28 |
| e) 骨粗鬆症, 骨頭無菌性壊死 | 29 |
| f) 胃腸穿孔, 消化管出血, 消化性潰瘍 | 30 |
| g) ミオパチー(非脱分極性筋弛緩薬との併用または重症筋無力症では短期間に生じることがある) | 31 |
| h) 心筋梗塞, 腸間膜動脈血栓症等の血栓症 | 32 |
| i) 頭蓋内圧亢進, 痙攣 | 33 |
| j) 精神変調, 鬱状態 | 34 |
| k) 糖尿病 | 35 |
| l) 眼圧亢進, 緑内障, 後嚢白内障, 中心性漿液性網脈絡膜症 | 36 |
| m) 気管支喘息 | 37 |
| n) 心破裂 | 38 |
| o) 膵炎 | 39 |
| p) 鬱血性心不全 | 40 |
| ②その他の副作用 | 41 |
| a) 心血管系 ◆血圧上昇, 血圧低下, 徐脈 | 42 |
| b) 消化器系 ◆嘔気・嘔吐 | 43 |
| c) 体液・内分泌・代謝系 ◆浮腫, ナトリウム貯留, 低カリウム性アルカローシス, クッシング症候群, 負の窒素バランス | 44 |
| d) 皮膚症状 ◆創傷治癒障害, 掻痒, 発疹, 紅斑, 発汗異常, 皮膚脆弱化 | 45 |
| e) 筋, 骨格 ◆筋力低下, 筋肉痛 | 46 |
| f) 精神症状 ◆多幸症, 不眠, 頭痛 | 47 |
| (5) 高齢者 ◆高齢者への長期投与は, 感染症の誘発, 糖尿病, 骨粗鬆症, 高血圧症などの副作用があらわれやすいので慎重に投与する。 | 48 |
| (6) 妊婦, 産婦, 授乳婦 | 49 |
| 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。 | 50 |
| ②本薬投与中は授乳を中止させる。 | 51 |

(7) 小児

- ① 発育抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行う。
② 長期投与で、頭蓋内圧亢進症状があらわれることがある。

5) 参考文献

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

- 1) Schwiebert LM, Beck LA, Stellatto C et al : Glucocorticosteroid inhibition of cytokine production : relevance to antiallergic actions. J Allergy Clin Immunol 1996 ; 97 : 143-152 (III)
- 2) Schleimer RP : Effects of glucocorticosteroids on inflammatory cells relevant to their therapeutic applications in asthma. Am Rev Respir Dis 1990 ; 141 : s59-69 (III)
- 3) Ferry JJ, Della-Coletta AA, Weber DJ, et al : Pilot study of the pharmacokinetics of methylprednisolone after single and multiple intravenous doses of methylprednisolone sodium succinate and methylprednisolone suleptanate to healthy volunteers. J Clin Pharmacol 1994 ; 34 : 1109-1115 (I)
- 4) Schimmer BP, Parker KL : Adrenocorticotrophic hormone ; Adrenocortical steroids and their synthetic analogs ; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG (eds) ; Goodman and Gilman's the Pharmacological basis of therapeutics, 10th ed. New York, McGraw-Hill 2001, pp1657-1677 (III)
- 5) Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al : Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients : Consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med 2008 ; 36 : 1937-1949 (III)
- 6) Hyzy R, Huang S, Myers J : Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2007 ; 132 : 1652-1658 (III)
- 7) 社団法人日本アレルギー学会，アレルギー疾患 診断・治療ガイドライン 2007，喘息予防・管理ガイドライン 2006，小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005，協和企画，2007 (III)

アルガトロバン argatroban

1) 薬理作用¹⁾

(1) 作用機序 ◆アルガトロバンは L-アルギニンから得られる 527Da のペプチド様の薬物で、可逆的かつ特異的にトロンビンの触媒部位に結合することによって抗凝固作用を発揮する。トロンビンの阻害定数 (ki) は、第 Xa 因子、プラスミン、カリクレインを含む非トロンビン系のセリタンパク分解酵素のそれよりも桁違いに低い。したがって、アルガトロバンの作用は特異的であり、セリタンパク分解酵素により分解されない。また、アルガトロバンにより、フィブリノーゲンからフィブリンへの変換以外のトロンビンの作用も抑制される。たとえばアルガトロバンにより、Protease-activated receptor-1 (PAR-1) を介するトロンビン誘発性の血小板活性化が抑制される結果、P セレクチンと CD40L の発現、血小板から抗プラスミンの放出、血小板の微粒子の放出が減少する。また、アルガトロバンによって、トロンビン-トロンボモジュリン複合体が抑制され、結果としてトロンビン活性化線溶阻害因子 (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor: TAFI) の活性化が起こらなくなり、内因性の線溶が促進される。さらにアルガトロバンには血管内皮細胞に対する直接作用があり、一酸化窒素 (nitric oxide: NO) の産生を促進する効果がある他、トロンビンによって媒介される血管内皮の微粒子の放出を抑制する作用がある。

(2) 薬効

①脳梗塞 ◆急性期脳梗塞患者に対して、3 µg/kg/min アルガトロバン投与群 59 例、1 µg/kg/min アルガトロバン投与群 58 例、プラセボ群 54 例の 3 群に分けて、アルガトロバンの安全性を検討した無作為化プラセボ対照比較試験²⁾では、3 群間の症候性脳出血の頻度に差はなく (3 µg/kg/min vs. 1 µg/kg/min vs. プラセボ= 5.1% vs. 3.4% vs. 0% ; p = 0.18)、アルガトロバンの安全性が確認された。

②ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) ◆過去の HIT 患者 193 例を対照に、HIT 患者 160 例に対して、2 µg/kg/min のアルガトロバンを活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) が投与前値の 1.5~3.0 倍になるように 6 日間投与し、37 日後までの全死亡、趾切断、新規の血栓症の複合アウトカムが比較された³⁾。アルガトロバン投与患者で、複合アウトカムの発生が少なく (25.6% vs. 38.8% , p = 0.014)、イベント発生までの時間が延長し (p < 0.05)、新規発生の血栓症と血栓症による死亡が少なかったが (p < 0.05)、出血性合併症は増加しなかった。同様の結果が、後年発表された試験でも追認された⁴⁾。

③ HIT 患者における経皮的冠動脈インターベンション ◆経皮的冠動脈インターベンション (PCI) が必要になった HIT 患者 91 例を対象として、アルガトロバンを 350 µg/kg ボーラス投与後に、活性化凝固時間 (ACT) 300~450 秒を目標に 25 µg/kg/min で投与し、PCI の出来具合と抗凝固の適正さを評価したところ⁵⁾、94.5%の症例で PCI の出来具合は良好で、97.8%で適切な抗凝固が得られた。PCI 後 24 時間以内に、7.7%の患者で心筋梗塞または再介入が必要な状態を合併したとの報告がある。臨床的に重大な出血は 1.1%に合併した。これらの結果は、過去にヘパリンを用いて行われた結果と同等であった。

④体外循環 (血液透析)

a) 末期腎不全患者 13 例に対し、3 種類のアルガトロバン投与プロトコル (A : 250 µg/kg ボーラス投与に加え 250 µg/kg を再投与可、B : 250 µg/kg ボーラス投与後 2 µg/kg/min で持続投与、C : 2 µg/kg/min で透析開始 4 時間前から持続投与) を無作為に割付け、クロスオーバーさせ、のべ 38 回、3~4 時間透析を行ったところ⁶⁾、3 種類のどのプロトコルによっても適切な抗凝固が得られ、かつ安全であったとの報告がある。

b) HIT またはそのリスク患者で腎代替療法 (RRT) が必要になった 5 例を対象として、0.5~2 µg/kg/min でアルガトロバンを投与したところ、適切な抗凝固が得られ、かつ安全であったとの報告がある⁷⁾。

⑤体外循環 (体外式膜型人工肺) ◆体外式膜型人工肺 (ECMO) におけるアルガトロバンのデータは限定的で、症例報告があるのみである。ECMO 開始後 5 日経過して HIT の徴候を示した患者に対し、抗凝固療法をアルガトロバンに変更したところ、HIT の徴候が改善し ECMO を完遂できたとの報告がある⁸⁾。

⑥体外循環 (心臓手術) ◆体外循環下の心臓手術時のアルガトロバンに関しても報告が限られている^{9,10)}。HIT と診断された維持透析患者で、アルガトロバンを使用して抗凝固療法を行い、安全に体外循環下の緊急冠動脈バイパス術を施行できたとの報告がある¹⁰⁾。この症例では、アルガトロバン 0.1mg/kg ボーラス投与後に 5~10 µg/kg/min で持続投与を行った。ACT の延長が不良であったため、2 mg ボーラス投与をのべ 3 回繰り返し、ACT が 400 秒以上になることを確認した後、体外循環を開始した。その他、off-pump CABG においてアルガトロバンを ACT 250 秒以上を目標に安全に管理できることも報告されている¹¹⁾。

(3) 薬物動態^{1,12)}

①健康成人に 30 分間かけて 2.25mg、4.5mg、9.0mg の点滴静注を行うと、効果発現は速やかであり、かつ半減期 15 分 ($t_{1/2\alpha}$) および 30 分 ($t_{1/2\beta}$) で 2 相性を示しながら速やかに消失する。分布容積 (Vd) は 174 mL/kg で、タンパク結合率はアルブミンに 20%、 α_1 -酸性グロブリンに 35%とされている。

②健康成人に 9.0mg を 1 回 3 時間かけて 3 日間連続点滴静注したとき、血漿中未変化体濃度は速やかに上昇し、点滴開始後 1 時間から終了時までほぼ一定濃度で推移した。各回投与時の濃度推移はほぼ同等であり、蓄積性は認められなかった。

- ③アルガトロバンは、通常初期負荷投与を併用あるいは併用せずに持続静注されることが多い。健康正常人で血中濃度が定常状態に到達するは1~3時間とされている。また、持続投与中止後に血中濃度が1/2になるまでの時間(context-sensitive half life)は39~51分である。
- ④アルガトロバンの代謝産物は、すべてアルガトロバンの3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン環が肝のCYP3A4/5オキシダーゼにより代謝されて生じる。アルガトロバンの最も主要な代謝産物であるM-1はアルガトロバン未変化体よりも弱い抗凝固活性をもっており、未変化体の20%以下存在する。アルガトロバンの多くが糞中に排泄される(糞中65%,尿中22%)。

2) 適応¹²⁾

- (1) 発症後48時間以内の脳血栓症急性期に伴う神経症候(運動麻痺)、日常生活動作(歩行、起立、坐位保持、食事)の改善(ラクナを除く)
- (2) 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、安静時疼痛ならびに冷感の改善
- (3) 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏、アンチトロンビンⅢ低下、ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)患者における血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析) ◆先天性アンチトロンビンⅢ欠乏、アンチトロンビンⅢ低下については、アンチトロンビンⅢが正常の70%以下に低下し、かつ、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウムの使用では体外循環路内の凝血(残血)が改善しないと判断されたものとする。
- (4) HIT(発症リスクのある場合を含む)における経皮的冠インターベンション施行時の血液の凝固防止
- (5) HITにおける血栓症の発症予防および治療

3) 使用法¹²⁾

- (1) 発症後48時間以内の脳血栓症急性期(ラクナを除く) ◆通常、成人に、はじめの2日間は1日60mgを24時間かけて持続点滴静注する。その後の5日間は10mgを適当量の輸液で希釈し1日朝夕2回、1回3時間かけて点滴静注する。年齢、症状に応じて適宜増減する。
- (2) 慢性動脈閉塞症(バージャー病・閉塞性動脈硬化症) ◆通常、成人に、1回10mgを1日2回、1回2~3時間かけて点滴静注する。
- (3) 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏、アンチトロンビンⅢ低下、HIT患者における血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析) ◆成人に、体外循環開始時に10mgを回路内に投与し、体外循環開始後は25mg/時間より開始し、通常5~40mg/hrを目安として持続投与を行う。凝固時間(aPTT)の延長(下記参照)、回路内凝血、透析効率及び透析終了時の止血状況等を指標に適宜投与量を増減する。
- (4) HIT患者における経皮的冠インターベンション施行 ◆通常、成人に0.1mg/kgを3~5分かけて静脈内投与し、手技終了後4時間まで6μg/kg/minを目安に持続投与する。その後抗凝固療法の継続が必要な場合は、0.7μg/kg/minに減量し持続投与する。適宜aPTTを測定し投与量を調節する(下記参照)。
- (5) HITにおける血栓症の発症予防および治療 ◆通常、成人に0.7μg/kg/minより持続投与を開始する。なお、肝機能障害のある患者や出血のリスクのある患者に対しては、低用量から投与を開始する。適宜aPTTを測定し投与量を調節する(下記参照)。
- (6) 小児に対する使用 ◆本邦、海外における使用経験は限定的で、確立された処方プロトコルはない(本邦の添付文書上は、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していないとされる)。乳児および16歳以下の小児のHITに対する1処方例として、初期投与量として0.75μg/kg/minで開始し、2時間後のaPTTを参考に(下記参照)0.1~0.25μg/kg/minずつ増減させる。

4) 注意点

(1) 使用法に関する注意点

- ①慢性動脈閉塞症の患者に使用する場合、4週間を超えて投与した経験は少ないので、本剤の投与期間は4週間以内をめどとする。
- ②アンチトロンビンⅢ低下状態の血液透析患者に使用する場合、本剤を使用することによりアンチトロンビンⅢが70%以上に回復し、体外循環路内の凝血(残血)が管理可能と判断されたときには、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウムの使用を速やかに検討し、本剤を漫然と使用しない。
- ③HIT(小児を含む)では、aPTTが投与前値の1.5~3倍(出血のリスクのある患者ではaPTTが後2~6時間おきにaPTTを測定して適宜投与量を増減する。安定すればaPTTの測定を1日1回に変更する。
- ④肝機能障害患者、心不全、全身浮腫、心臓外科術後、多臓器不全患者など、アルガトロバンのクリアランスが低下した患者、出血リスクの高い患者では、低用量(0.2~1.2μg/kg/min)から投与を開始する¹³⁾。
- ⑤アルガトロバンから経口抗凝固薬(ワルファリン)に変更するときには、相互作用によりプロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)の延長を認めるので、ワルファリンは初期負荷投与を行わず維持量から開始し、本薬とワルファリンを5日間程度併用する¹⁴⁾。本薬とワルファリンの併用時は、aPTT及びPT-INRをモニタリングする。アルガトロバン中止後にPT-INRが短縮する可能性がある。経口抗凝固療法への移行が困難な患者を除きアルガトロバンを漫然と使用しない。

| | |
|--|----|
| (2) 薬剤に関連する注意点 | 1 |
| ① 脳血栓症の患者に使用する場合、本剤の投与により出血性脳梗塞、脳内出血を助長する可能性があるため、臨床症状及びコンピュータ断層撮影による観察を十分に行い、出血が認められた場合には直ちに投与を中止する。 | 2 |
| ② HIT に使用する場合、血小板数、aPTT 及びプロトロンビン時間 (PT) 等を観察しながら、出血のリスクを考慮して慎重に投与する (上記「使用方法に関する注意点」参照)。 | 3 |
| ③ HIT の患者のうち、脳塞栓又は脳塞栓の可能性のある患者に対しては、治療上の有益性と出血性脳梗塞等の危険性を十分に勘案し、適応を検討する。 | 4 |
| ④ 本薬投与中に肝機能障害が発現した場合は、投与継続によるリスクとベネフィットを勘案し、投与継続の可否を検討する。投与を継続する場合は、肝機能及び PT、aPTT を頻回に検査し、観察を十分に行う。 | 5 |
| (3) 病態に関連する注意点 ◆ 次の病態を持つ患者では慎重な投与を行う。 | 6 |
| ① 出血の可能性のある患者 | 7 |
| ② 抗凝固薬、血小板凝集抑制作用を有する薬物、血栓溶解薬またはフィブリンノーゲンの作用が低下している患者 | 8 |
| ③ 重篤な肝障害のある患者 | 9 |
| (4) 薬剤相互作用 ◆ 併用する場合、用量について注意し、投与中や投与後もモニタリングを行い、代替療法があれば考慮する。 | 10 |
| ① 併用禁忌 | 11 |
| a) アピキサバン (抗凝固作用増強) | 12 |
| b) ダビガトラン (抗凝固作用増強) | 13 |
| c) リバロキサバン (抗凝固作用増強) | 14 |
| d) エストロゲン (抗凝固作用減弱) | 15 |
| e) プロゲステロン製剤 (抗凝固作用減弱) | 16 |
| ② 併用注意 | 17 |
| a) 抗血小板薬またはその作用を持つ薬剤 (抗凝固作用増強) | 18 |
| b) 抗凝固薬 (抗凝固作用増強) | 19 |
| c) ダサチニブ (抗凝固作用増強) | 20 |
| d) デフェラシロクス (抗凝固作用増強、消化管出血のリスク上昇) | 21 |
| e) 非ステロイド系抗炎症薬 (抗凝固作用増強) | 22 |
| f) プロスタサイクリンアナログ (出血の増強) | 23 |
| g) サリチル酸 (抗凝固作用増強) | 24 |
| h) スガマデクス (抗凝固作用増強) | 25 |
| i) 血栓溶解薬 (抗凝固作用増強) | 26 |
| j) ビタミン E (抗凝固作用増強、出血増強) | 27 |
| (5) 禁忌 | 28 |
| ① 本薬に対し過敏症の既往歴のある患者 | 29 |
| ② 出血中の患者 (頭蓋内出血、出血性脳梗塞、血小板減少性紫斑病、血管障害による出血傾向、血友病その他の凝固障害、月経期間中、手術時、消化管出血、尿路出血、咯血、流早産・分娩直後等性器出血を伴う妊産婦等)。 | 30 |
| ③ 脳塞栓または脳塞栓の可能性のある患者 (出血性脳梗塞を起こすことがある) (ただし HIT の患者を除く)。 | 31 |
| (6) 副作用 | 32 |
| ① 重大な副作用 | 33 |
| a) 出血性脳梗塞 | 34 |
| b) 脳出血 | 35 |
| c) ショック、アナフィラキシーショック、蕁麻疹、血圧低下、呼吸困難等 | 36 |
| d) 肝機能障害、黄疸、劇症肝炎 | 37 |
| ② その他の副作用 | 38 |
| a) 不整脈、心悸亢進、血圧上昇、血圧低下、胸痛 | 39 |
| b) 四肢の疼痛、四肢のしびれ | 40 |
| c) 血管痛、血管炎 | 41 |
| d) ふらつき、熱感、潮紅、悪寒、発熱、発汗、浮腫、腫脹、倦怠感 | 42 |
| (7) 高齢者 ◆ 一般に高齢者では生理機能が低下しているため減量するなどの考慮が必要である | 43 |
| (8) 妊婦、産婦、授乳婦 | 44 |
| ① 妊婦、産婦 ◆ 動物実験、妊婦における有害作用の報告はないが、妊娠に関連したアルガトロバンの使用に関する情報は限定されている。したがって、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、ヘパリンに対する重篤なアレルギー、HIT、ダナパロイドが禁忌な | 45 |

どの病態を除き、アルガトロバンを使用しないことが望ましい。

②授乳婦◆授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせる。動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。

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) Jeske WP, Fareed J, Hoppensteadt DA, et al : Pharmacology of argatroban. *Expert Rev Hematol* 2010 ; 3 : 527-539 (Ⅲ)
- 2) LaMonte MP, Nash ML, Wang DZ, et al : Argatroban anticoagulation in patients with acute ischemic stroke (ARGIS-1): a randomized, placebo-controlled safety study. *Stroke* 2004 ; 35 : 1677-1682 (Ⅰ)
- 3) Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, et al : Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2001 ; 103 : 1838-1843 (Ⅱ-a)
- 4) Lewis BE, Wallis DE, Leya F, et al : Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Medicine* 2003 ; 163 : 1849-1856 (Ⅱ-a)
- 5) Lewis BE, Matthai WH, Jr, Cohen M, et al : Argatroban anticoagulation during percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002 ; 57 : 177-184 (Ⅱ-b)
- 6) Murray PT, Reddy BV, Grossman EJ, et al : A prospective comparison of three argatroban treatment regimens during hemodialysis in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 2446-2453 (Ⅱ-a)
- 7) Tang IY, Cox DS, Patel K, et al : Argatroban and renal replacement therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacotherapy* 2005 ; 39 : 231-236 (Ⅱ-c)
- 8) Johnston N, Wait M, Huber L : Argatroban in adult extracorporeal membrane oxygenation. *J Extra Corpor Technol* 2002 ; 34 : 281-284 (Ⅱ-c)
- 9) Lubenow N, Selleng S, Wollert HG, et al : Heparin-induced thrombocytopenia and cardiopulmonary bypass: perioperative argatroban use. *Ann Thorac Surg* 200 ; 75 : 577-579 (Ⅱ-c)
- 10) Edwards JT, Hamby JK, Worrall NK : Successful use of Argatroban as a heparin substitute during cardiopulmonary bypass: heparin-induced thrombocytopenia in a high-risk cardiac surgical patient. *Ann Thorac Surg* 2003 ; 75 : 1622-1624. (Ⅱ-c)
- 11) Kieta DR, McCammon AT, Holman WL, et al : Hemostatic analysis of a patient undergoing off-pump coronary artery bypass surgery with argatroban anticoagulation. *Anesth Analg* 2003 ; 96 : 956-958 (Ⅱ-c)
- 12) 薬剤添付文書情報 . 抗トロンビン剤 スロンノン HI 注 10mg/2mL アルガトロバン水和物注 2011 年 5 月(Ⅲ)
- 13) Beiderlinden M, Treschan TA, Grolinger K, et al : Argatroban anticoagulation in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 2007 ; 41 : 749-754 (Ⅱ-b)
- 14) Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schuunemann HJ. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:7S-47S (Ⅲ)

トランネキサム酸 tranexamic acid

1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆トランネキサム酸は、プラスミンやプラスミノゲンのリジン結合部位 (LBS) と結合することで、プラスミンやプラスミノゲンがフィブリンに結合するのを競合的に阻害する抗線溶薬である¹⁾。結果としてフィブリンが分解されフィブリン分解物質になるのを防ぎ、止血作用を発揮する。

(2) 薬効

① 周術期出血における出血量の減少 ◆周術期出血に対する3つの抗線溶薬、すなわちアプロチニン (aprotinin)、トランネキサム酸、アミノカプロン酸 (epsilon aminocaproic acid) の効果を比較したメタ解析²⁾によれば、赤血球輸血の必要量は、対照に比較してアプロチニンで相対リスク (RR) 0.66 (95%信頼区間 [CI] 0.60~0.72)、トランネキサム酸で RR が 0.61 (95% CI 0.53~0.70)、アミノカプロン酸で RR が 0.81 (95% CI 0.67~0.99) と減少し、いずれも有用であった。アプロチニンの方がトランネキサム酸やアミノカプロン酸に比べると出血減少効果は優れているが、心筋梗塞および死亡のリスクを高めるため、副作用の少ないトランネキサム酸あるいはアミノカプロン酸を用いるべきであると結論づけられた。

② 外傷における出血量の減少 ◆外傷性ショック患者 20,211 例に対し、受傷 8 時間以内にトランネキサム酸を 1,000mg 初期負荷投与後に 1,000mg を 8 時間かけて点滴静注する患者群と、プラセボを同一のプロトコルで投与する患者群に無作為に割り付けて比較した多施設無作為化比較試験³⁾では、トランネキサム酸投与により 28 日全死亡率が改善し (トランネキサム酸群 vs. プラセボ群 = 1,463 例 [14.5%] vs 1,613 例 [16.0%]; RR 0.91, 95% CI 0.85~0.97; p = 0.0035), 出血関連死亡も減少した (489 例 [4.9%] vs 574 例 [5.7%]; RR 0.85, 95% CI 0.76~0.96; p=0.0077)。

(3) 薬物動態 ◆単回静注時の最高血中濃度到達時間 (T_{max}) は 0.5 時間、消失半減期 ($t_{1/2}$) は 2.0 時間、分布容積 (Vd) : 9~27L, タンパク結合率は 3% (そのほとんどがプラスミノゲン)、90% が 24 時間以内に未変化体のまま尿中に排泄される^{1,4)}。

2) 適応

(1) 全身性線溶亢進が関与すると考えられる出血傾向 (白血病, 再生不良性貧血, 紫斑病等, 及び手術中・術後の異常出血) に対して治療的に使用

(2) 局所線溶亢進が関与すると考えられる異常出血 (肺出血, 鼻出血, 性器出血など) に対して治療的に使用

(3) 各種手術における周術期出血量の減少を期待して予防的に使用

(4) 外傷における出血量の減少を期待して予防的に使用

3) 用法

(1) 全身性線溶亢進が関与すると考えられる出血傾向 (白血病, 再生不良性貧血, 紫斑病等, 及び手術中・術後の異常出血) に対して治療的に使用⁴⁾ ならびに

(2) 局所線溶亢進が関与すると考えられる異常出血 (肺出血, 鼻出血, 性器出血など) に対して治療的に使用⁴⁾

① 1日 250~500mg を 1~2 回に分けて静注または筋注

② 術中・術後等には必要に応じ 1 回 500~1,000mg を静注

③ 500~2,500mg を点滴静注

(3) 周術期出血に対する予防的な使用

① 予定帝王切開術における出血量減少 ◆皮膚切開 10 分前に 1,000mg を 5 分かけて点滴静注する⁵⁾。

② 整形外科手術における出血量減少 ◆皮膚切開前に 20mg/kg を 15 分かけて点滴静注する⁶⁾。

③ 心臓外科手術における周術期出血に対する予防的投与

a) 皮膚切開前に 10mg/kg を 20 分かけて初期負荷静注し, 2mg/kg/hr で ICU 入室 2 時間後まで持続投与し, 50mg を人工心肺回路へ追加する。腎障害患者では持続用量を調節する (後述)⁷⁾。

b) 皮膚切開前に 10~15mg/kg を 10~15 分かけて初期負荷静注し, 1~1.5mg/kg/hr で持続投与し, 2~2.5mg/kg を人工心肺回路へ追加する⁷⁾。

④ 脊椎手術周術期出血における周術期出血に対する予防的投与

a) 皮膚切開前に 2,000mg を 20 分かけて初期負荷静注し, 100mg/hr で手術終了 5 時間後まで持続投与する⁸⁾。

b) 皮膚切開前に 10mg/kg を 20 分かけて初期負荷静注し, 1mg/kg/hr で皮膚縫合まで持続投与する⁹⁾。

⑤ 膝関節置換術における周術期出血に対する予防的投与

a) ターニケット使用開始前に 10mg/kg を 30 分かけて静注し, 3 時間後に追加投与を行う¹⁰⁾。

b) ターニケット使用開始前に 10mg/kg を 10 分かけて静注し, 10mg/kg をターニケット開放直後に投与する¹¹⁾。

c) ターニケット開放前に 10mg/kg を 30 分かけて初期負荷静注し, 1mg/kg/hr で術後 6 時間まで持続投与する¹²⁾。

- (4) 外傷における出血◆ 1,000mg を 10 分かけて初期負荷静注し, 1,000mg を 8 時間かけて持続投与する³⁾. 1
- (5) 小児 2
- ①心臓外科手術における周術期出血に対する予防的投与◆皮膚切開前に 10 mg/kg を 30 分かけて初期負荷静注し, 人工心肺中に 10 mg/kg, プロタミン投与後に 10 mg/kg に追加投与する¹³⁾. 3
- ②頭蓋骨癒合症手術における周術期出血に対する予防的投与◆皮膚切開前に 50 mg/kg を 15 分かけて初期負荷静注し, 10 mg/kg/hr で手術終了まで持続投与する¹⁴⁾. 4
- ③脊椎手術周術期出血における周術期出血に対する予防的投与◆小児期や思春期では, 皮膚切開前に 10 mg/kg を 15 分かけて初期負荷静注し, 1 mg/kg/hr で手術終了まで持続投与する¹⁵⁾. 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 4) 注意点** 10
- (1) 薬物に関連する注意点 11
- ①血栓症◆投与により静脈または動脈血栓症がある, またはリスクが高い患者において, 血栓症が増悪または出現する可能性がある. 12
- 凝固促進作用のある薬物(凝固因子製剤, ホルモン系避妊薬など)との併用により, 血栓症の発症リスクがさらに増悪する可能性がある. 13
- ②痙攣◆とくに開心術の術中に, 高齢者において投与量がそれほど多くない場合でも痙攣発症の報告があるので減量する¹⁶⁾. トラ 15
- ネキサム酸による痙攣発症の機序として, γアミノ酪酸(GABA)の抑制作用が想定されている. 16
- ③アナフィラキシー◆ボラス投与による重篤なショックの報告があるため, 原則として点滴静注で投与する. 17
- ④眼症状◆色覚異常や視力低下, 網膜動脈・静脈閉塞などの報告がある. 眼症状があらわれた場合には, 投与を中止し速やかに 18
- 眼科医のコンサルトを求める. 19
- ⑤尿管閉塞◆上部尿路出血の患者に対しては, 凝血塊による尿路閉塞の報告があるため, 慎重に用いる 20
- (2) 病態に関連する注意点 21
- ①腎障害患者◆用量を調整し慎重に使用する. たとえば心臓外科患者では次のような用量調節レジメンが報告されている⁷⁾. 22
- 血清クレアチニン 1.6~3.3 mg/dL: 持続投与量を 25%減量 23
- 血清クレアチニン 3.3~6.6 mg/dL: 持続投与量を 50%減量 24
- 血清クレアチニン > 6.6 mg/dL: 持続投与量を 75%減量 25
- ②くも膜下出血◆脳梗塞や脳浮腫の可能性があり慎重に投与する. 26
- ③血管疾患◆心血管病・脳血管病をもつ患者に対しては血栓症の可能性があり慎重に使用する. 27
- (3) 薬物相互作用 28
- 併用する場合, 用量について注意し, 投与中や投与後もモニタリングを行い, 代替療法があれば考慮する 29
- ①血液凝固因子抗体迂回活性複合体(factor eight inhibitor bypass activity: FEIBA) ◆トラネキサム酸の使用により 30
- FEIBA の血栓形成作用が増強されるため, 併用を避ける 31
- ②避妊薬(エストロゲン)◆トラネキサム酸の血栓形成作用が増強されることがあり, 併用を避ける. 32
- ③避妊薬(プロゲステロン)◆トラネキサム酸の血栓形成作用が増強されることがあり, 併用を避ける. 33
- ④フィブリノゲン製剤, トロンビン製剤◆トラネキサム酸の使用によりこれらの血栓形成作用が増強されるため, 併用に注意する. 34
- (4) 禁忌 35
- ①本薬に対し過敏症の既往歴のある患者 36
- ②活動性の血栓症患者 37
- (5) 副作用 38
- ①重大な副作用 39
- a) 血圧低下(急速投与により) 40
- b) アナフィラキシーショック, アナフィラキシー様反応 41
- c) 脳血栓症 42
- d) 深部静脈血栓症 43
- e) 肺塞栓症 44
- f) 腎皮質壊死 45
- g) 網膜動脈・静脈閉塞症 46
- h) 痙攣 47
- i) 尿路閉塞 48
- j) 色覚異常 49
- ②その他の副作用 50
- a) 目眩 51

- b) アレルギー性皮膚炎 1
- c) 月経時不快感 2
- d) 下痢, 嘔気, 嘔吐 3
- (6) 高齢者◆一般に高齢者では減量する必要がある場合がある。 4
- (7) 妊婦, 産婦, 授乳婦 5
- ①妊婦, 産婦◆動物実験, 妊婦における有害作用の報告はなく, 産褥期出血に対する使用報告がある⁵⁾。 6
- ②授乳婦◆トラネキサム酸は母乳中に微量分泌される。授乳中は本薬を慎重投与すること。 7

5) 参考文献 9

- (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) 10
- 1) Dunn CJ, Goa KL : Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999 ; 57 : 1005-1032 (III) 11
 - 2) Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al : Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ; 3 : CD001886 (III) 12
 - 3) Shakur H, Roberts I, Bautista R, et al : Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010 ; 376 : 23-32 (I) 14
 - 4) 薬剤添付文書 日本薬局方トラネキサム酸注射液 . 2013 年 5 月(III) 15
 - 5) Gungorduk K, Yildirim G, Ascioglu O, et al : Efficacy of intravenous tranexamic acid in reducing blood loss after elective cesarean section: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Perinatol* 2011 ; 28 : 233-240 (I) 16
 - 6) Choi WS, Irwin MG, Samman N : The effect of tranexamic acid on blood loss during orthognathic surgery: a randomized controlled trial. *J Oral Maxillofac Surg* 2009 ; 67 : 125-133 (I) 17
 - 7) Nuttall GA, Gutierrez MC, Dewey JD, et al : A preliminary study of a new tranexamic acid dosing schedule for cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008 ; 22 : 230-235 (I) 18
 - 8) Elwatidy S, Jamjoom Z, Elgamal E, et al : Efficacy and safety of prophylactic large dose of tranexamic acid in spine surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Spine* 2008 ; 33 : 2577-2580 (I) 19
 - 9) Wong J, El Beheiry H, Rampersaud YR, et al : Tranexamic Acid reduces perioperative blood loss in adult patients having spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 2008 ; 107 : 1479-1486 (I) 20
 - 10) Camarasa MA, Olle G, Serra-Prat M, et al : Efficacy of aminocaproic, tranexamic acids in the control of bleeding during total knee replacement: a randomized clinical trial. *Br J Anaesth* 2006 ; 96 : 576-582 (I) 21
 - 11) Lozano M, Basora M, Peidro L, et al : Effectiveness and safety of tranexamic acid administration during total knee arthroplasty. *Vox Sang* 2008 ; 95 : 39-44 (II-b) 22
 - 12) Alvarez JC, Santiveri FX, Ramos I, et al : Tranexamic acid reduces blood transfusion in total knee arthroplasty even when a blood conservation program is applied. *Transfusion* 2008 ; 48 : 519-525 (I) 23
 - 13) Chauhan S, Das SN, Bisoi A, et al : Comparison of epsilon aminocaproic acid and tranexamic acid in pediatric cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004 ; 18 : 141-143 (I) 24
 - 14) Dadure C, Sauter M, Bringuier S, et al : Intraoperative tranexamic acid reduces blood transfusion in children undergoing craniostylosis surgery: a randomized double-blind study. *Anesthesiology* 2011 ; 114 : 856-861 (I) 25
 - 15) Verma K, Errico TJ, Vaz KM, et al : A prospective, randomized, double-blinded single-site control study comparing blood loss prevention of tranexamic acid (TXA) to epsilon aminocaproic acid (EACA) for corrective spinal surgery. *BMC Surg* 2010 ; 10 : 13 (I) 26
 - 16) Koster A, Borgermann J, Zittermann A, et al : Moderate dosage of tranexamic acid during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and convulsive seizures: incidence and clinical outcome. *Br J Anaesth* 2013 ; 110 : 34-40 (II-b) 27

フォンダパリヌクス ナトリウム fondaparinux sodium

1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆フォンダパリヌクスは、ヘパリン糖鎖中のアンチトロンビン(AT-Ⅲ)結合部位の最小単位であるペンタサッカライドを化学合成した分子量 1728Da の抗凝固薬である。AT-Ⅲ依存性抗凝固薬の中では最も分子量が小さく、血中では他の血漿蛋白に結合することなく、ほぼ完全に AT-Ⅲに結合し、その抗活性化第 X 因子(抗 Xa)作用を増強させることによりトロンビン産生を阻害する。AT-Ⅲ依存性抗凝固薬の特徴を示す抗 Xa/抗トロンビン活性比は 7,800 で、非常に高い抗 Xa 選択性を有するため、ヘパリンとは異なり AT-Ⅲの抗トロンビン活性を増強しない¹⁾。
- (2) 薬効 ◆AT-Ⅲの抗 Xa 作用を増強することにより血中の遊離 Xa 活性を阻害し、トロンビンの産生を抑制し、さらにはフィブリン形成を抑制する。ただし、他の AT-Ⅲ依存性抗凝固薬と同様にプロトロンビナーゼ複合体中の Xa 活性阻害作用はほとんどない²⁾。
- (3) 薬物動態 ◆日本人健康成人男性に本薬を 2.5 mg 単回皮下投与した場合、2 時間で最高血中濃度 0.335 mg/L に達し、半減期は 16 時間であった。0.75 mg または 8 mg を単回皮下投与した場合でも約 2 時間で最高血中濃度に到達し、半減期は 14~17 時間であった。また、健康高齢男性(69~79 歳)への 2.5 mg 単回皮下投与の場合もほぼ同様の薬物動態を示した。投与後 120 時間までのフォンダパリヌクスの累積尿中排泄率は 76~81%であり、その大部分が投与後 24 時間までに未変化体として回収された。

2) 適 応

静脈血栓症の発症リスクが高い患者における、下肢整形外科手術(股関節全置換術や膝関節全置換術など)または腹部手術施行後の静脈血栓塞栓症予防。

3) 使用法

剤形は、1.5 mg または 2.5 mg の針刺し事故防止のための安全装置付きプレフィルドシリンジである。初回投与は術後 24 時間経過した時点で術創等からの出血がないことを確認した後に 2.5 mg を皮下投与する。反復投与の際は前回の投与から 12 時間以上間隔をあげ、1 日 1 回定刻(昼間が望ましい)に投与を行う。投与中は臨床症状や超音波検査等により、血栓塞栓症の有無を観察し、十分な歩行が可能となり静脈血栓塞栓症のリスクが減少するまで本薬を継続投与する。ただし、下肢整形外科手術施行患者では 15 日間以上、腹部手術施行患者では 9 日間以上投与した場合の有効性および安全性は、国内臨床試験においては検討されていない。出血等がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置が必要である。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①モニター方法 ◆本薬の投与によって、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、活性化凝固時間(ACT)、プロトロンビン時間(PT-INR)、出血時間といった通常の凝固能検査に臨床上有意な影響はみられない。凝固モニタリングが必要な場合には、抗活性型第 X 因子活性を測定する。
- ②腎機能障害 ◆腎排泄性であるため、腎機能障害患者では血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大する。クレアチニンクリアランス 20~30 mL/min の患者では、1.5 mg を 1 日 1 回、クレアチニンクリアランス 30~50 mL/min の患者では 2.5 mg あるいは出血の危険性が高いと考えられる場合には 1.5 mg を 1 日 1 回皮下投与する。
- ③低体重 ◆全身クリアランスは体重の低下に伴って低下する傾向がみられるため、低体重の患者に投与する場合には本薬の血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大することがある。海外臨床試験において、体重 50 kg 未満の患者に出血の危険性が増大したとの報告がある。国内臨床試験においても、体重 40 kg 未満の患者に対する使用経験がほとんどないため、投与量の減量を考慮する。
- ④硬膜外麻酔、脊髄くも膜下麻酔 ◆日本人を対象とした質の高いエビデンスは存在しない。日本人の腹部手術を対象に行われた無作為化オープン試験では、本薬投与中の新たな硬膜外穿刺は行わず、投与前に留置された硬膜外カテーテルの抜去は直前の投与から 20 時間以上あけ、カテーテル抜去から次の投与まで 2 時間以上あけるというプロトコルを採用し、硬膜外血腫などの有害事象の発生はなかったと報告されている³⁾。

(2) 禁 忌

- ①現在出血している患者 ◆出血を助長する可能性がある
- ②急性細菌性心内膜炎患者 ◆血栓剥離による血栓塞栓症発症の可能性はある
- ③クレアチニンクリアランス 20 mL/min 未満の重症腎機能障害患者 ◆血中濃度の上昇による出血リスクの増加
- ④本薬に対し過敏症の既往を有する患者

(3) 副作用

- ①出 血
- ②肝機能障害

- ③血小板数増加 1
- (4) 高齢者◆年齢による薬物動態の差異は認めていない。ただし、一般に高齢者では低体重や腎機能低下を認めることが多いため、症状を観察し慎重に投与する。 2
- (5) 妊婦および妊娠の可能性のある女性 4
- ①ヒト胎盤を用いた *in vitro* 試験では胎盤移行性は認めていないが、2.5 mg/日 で 1～101 日間の投与を受けた妊婦 5 例中 4 例の臍帯血から母体血漿中濃度の約 10% のフォンダパリヌクスが検出されたとの報告がある⁴⁾。 5
- ②妊婦および妊娠の可能性のある女性への投与は、他の抗凝固薬よりも本薬の有益性が高いと判断される場合に行う。 7
- ③ラットにおいて乳汁中への移行が確認されているため投与中の授乳は避ける。 8
- (6) 小児◆使用禁忌とする。小児における臨床試験は行われていないため、安全性は確立していない。また、プレフィルドシリンジ製剤であるため投与量の調節が困難である。 9
- (7) 重篤な出血◆本薬投与中に重篤な出血症状が出現した際は投与を中止し、外科的止血、新鮮凍結血漿投与、血漿交換などの適切な治療を考慮する。リコンビナント活性型第Ⅶ因子製剤の投与が止血に有効との報告があるが、エビデンスに乏しい^{5,6)}。 11

5) 参考文献 14

- (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) Olson ST, Björk I, Sheffer R, et al : Role of the antithrombin-binding pentasaccharide in heparin acceleration of antithrombin-proteinase reactions. Resolution of the antithrombin conformational change contribution to heparin rate enhancement. *J Biol Chem* 1992 ; 267 : 12528-12538 (II-c) 16
- 2) Herault JP, Bernat A, Pflieger AM, et al : Comparative effects of two direct and indirect factor Xa inhibitors on free and clot-bound prothrombinase. *J Pharmacol Exp Ther* 1997 ; 283 : 16-22 (II-c) 19
- 3) 左近賢人, 塚本泰司, 小林隆夫, 他 : 腹部手術後静脈血栓塞栓症の予防に対するフォンダパリヌクスの臨床評価—間欠的空気圧迫法をベンチマークとした無作為化オープン試験—. *臨床医薬* 2008 ; 24 : 679-689 (I) 21
- 4) Dempfle CEH : Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1914-1915 (III) 22
- 5) Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, et al : Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulation effect of pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation* 2002 ; 106 : 2550-2554 (I) 23
- 6) Huvers F, Slappendel R, Benraad B, et al : Treatment of postoperative bleeding after fondaparinux with rFVIIa and tranexamic acid. *Neth J Med* 2005 ; 63 : 184-186 (III) 25

プロタミン硫酸塩 protamine sulfate (別名: 硫酸プロタミン)

1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆脊椎動物の精子核に含まれている小さな強塩基性蛋白質の総称。27~65 残基の長さで分子量は約 4000~1 万。おもにサケ、マス、ニシンなどの魚類の精巢より抽出され、アミノ酸組成は 60%以上がアルギニンよりなる。そのためプロタミンの効能はアルギニンの効能を引き継ぐものが多く、肥満の防止、精力の増強、免疫の強化や新陳代謝を活発にするなどがある。

プロタミンの作用機序は、ヘパリン存在下でヘパリン-アンチトロンビンⅢ複合体の結合を解離して(プロタミンのヘパリンに対する親和性がアンチトロンビンⅢよりも高い)、抗凝固活性を欠く安定複合体ヘパリン-プロタミンを形成する。なお、ヘパリンが存在しないときには、血小板やフィブリノゲンなどの蛋白質と相互作用しそれ自体で抗凝固活性を示す。よって、ヘパリンが投与されていない状態ではプロタミンは抗凝固薬であり、その作用は *in vitro* でヘパリンの約 1/100 といわれている¹⁾。

(2) 薬効 ◆プロタミンのヘパリンに対する中和作用を量的に検討するため、化学的な滴定法、比濁法、生物学的な凝固法、BP 法(以上 *in vitro* 法)およびマウスにおける *in vivo* 法によって測定すると、プロタミンによるヘパリンの平均中和量は、プロタミン 1 mg に対してヘパリン 89.9~109.8 単位であった²⁾。

(3) 薬物動態 ◆³H 標識したプロタミン硫酸塩をイエウサギに静注すると、投与後約 2 分の半減期で急速に血中から減少したが、約 30%の放射活性は投与後 2 時間でも存在していた。

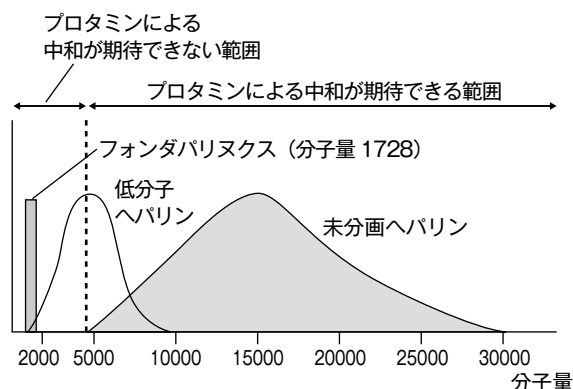
また、投与 2~3 時間後に屠殺して、各臓器における放射活性を測定すると、腎に最も高く、肝、肺および胆汁中にも多く分布していた。脳にはほとんど認められなかった。

2) 適応

(1) ヘパリン過量投与時の中和

(2) 血液透析・人工心臓・選択的脳灌流冷却法等の血液体外循環後のヘパリン作用の中和

ただし、未分画ヘパリンに対する中和効果は十分であるが、低分子ヘパリンに対する中和効果は不十分で、6 割程度の中和効果とされている。また、フォンダバリヌクスに対する中和効果はない(図)³⁾。



3) 使用法

標準的投与方法としては、ヘパリン 1000 単位に対して 10~15 mg を投与する。通常 1 回につき 50 mg を超えない量を、生理食塩水または 5%ブドウ糖液 100~200 mL に希釈して 10 分以上かけて徐々に静注する⁴⁾。

投与量の決定には、中和すべきヘパリン量の計算と、ヘパリン-プロタミン比が必要である。

(1) ヘパリンの総投与量に対し一定の割合でプロタミンを投与する方法 ◆この方法は簡便であるが、中和時のヘパリン濃度はヘパリン投与後の時間的経過や半減期の個人差により影響を受けるので、中和すべきヘパリン量は不正確である。通常、経験則から 100 単位のヘパリンに対し 0.5~1.0 mg のプロタミンが投与される⁵⁾。

(2) ヘパリン用量反応曲線に基づく推定法⁶⁾ ◆ヘパリンの投与量と活性凝固時間 (activated clotting time: ACT) の用量反応曲線を作成し、体外循環終了後に ACT を測定、用量反応曲線よりその時点の ACT に相当するヘパリン量を求め、その 1.0~1.3 倍量のプロタミンを投与する。

上記の(1)と(2)において、プロタミン投与終了後に再度 ACT を測定し、ヘパリン投与前値と比較し、前値より延長しているときはプロタミンを追加投与する。しかし、ACT はヘパリン以外に低体温、血小板数の減少および機能異常、血液凝固因子の減少、血液希釈などの影響を受けるので ACT を正常化することだけを指標とすると、プロタミンを過量投与することがある。ヘパリナーゼ ACT の測定を併用するとヘパリン以外の因子が ACT に影響しているかどうか判定できる。

(3) ヘパリンプロタミン滴定法 ◆ヘパリン化血にプロタミンを投与したときの ACT 変化曲線から、最も適切なプロタミン量を計算する方法。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①希釈して緩徐に投与する。
- ②ヘパリンの中和量を超えて過量に投与しないよう注意する。

抗凝固作用について、1~2mg/kgのプロタミンの過量は多くは問題なく、6~15mg/kgの過量のプロタミンは凝固系(ACT, プロトロンビン時間, 活性化部分トロンボプラスチン時間)に有意に影響を与えるという報告がある⁷⁾。軽度から中等度のプロタミンの過量投与は臨床的には問題ないとする者が多いが⁸⁾、ヘパリンの中和の際、過量投与は避ける方が賢明である。

- ③ヘパリンリバンド◆体外循環終了後にヘパリンがプロタミンによって一旦中和された後に、ヘパリンの作用が再び出現することがある。原因は蛋白結合していた、あるいは血管内皮に取り込まれていたヘパリンが解離して、血液中出现して作用することによる。プロタミンが、ヘパリンに比べ比較的速やかに排泄されるためプロタミンの追加を必要とすることがある。

(2) 禁忌◆本薬の成分に対しショックの既往歴のある患者

(3) 副作用と注意点◆副作用としては低血圧, アレルギー反応, 肺高血圧などがある。

①プロタミンの特異反応^{9,10)}

a)急速投与による低血圧◆最もよくみられる副作用であり、急速投与により一過性の血管拡張作用により低血圧を生じる。ヒスタミンを介した静脈拡張、静脈還流量の減少、体血管抵抗の低下によると考えられている。多くは急速輸液で対処できるが、必要なら血管収縮薬を投与する。通常、適正な循環血液量を保ち、静脈内へゆっくり投与することで避けられる。実際は5分以上かけての投与なら問題にならないことが多いが⁹⁾、中和量を50mLに希釈して10~15分以上かけて投与することが奨められている¹⁰⁾。投与経路については、左心系(大動脈, 左房)投与でも優位性はなく末梢静脈でよいとされている¹¹⁾。プロタミンの陰性変力作用については定まった見解はないが、左心機能の低下した患者には注意して投与する必要がある。

b)アナフィラキシー反応◆皮膚症状(全身紅斑), 粘膜浮腫, 気管支収縮, 循環抑制を主症状とする。投与速度は発現に関係しない。
 ・アナフィラキシー反応(IgE抗体による)◆プロタミンに対するIgE抗体が原因と考えられており、以前にプロタミンに曝露されていること[カテーテル検査, 開心術, 血管手術等でのプロタミン投与の既往, プロタミンを含むインスリン(neutral protamine Hagedorn; NPH, protamine-zinc insulin; PZI)の投与歴]が条件となる。
 ・即時性アナフィラキシー様反応◆補体を介する反応で、プロタミン-ヘパリンの複合体が原因と考えられている。
 ・遅発性アナフィラキシー様反応(非心原性肺水腫)^{10,12)}◆肺毛細血管の透過性の亢進により肺水腫を引き起こす。報告されている症例の多くはプロタミン投与後20分~1時間で発症する¹³⁾。ロイコトリエン等の化学伝達物質が関与していると推測されているが、非心原性肺水腫の発生には血液製剤や人工心肺の影響による白血球凝集も関与する。プロタミンによる病態はよく解明されていない。

c)重篤な肺血管収縮による肺高血圧◆プロタミン投与直後に急激に起こる重度の肺高血圧, 右心不全, 極度の低血圧を主症状とする。頻度は低いが、プロタミン-ヘパリン複合体から産生される物質(トロンボキサンなど)により起こると考えられている。治療として投与を中止するとともに循環動態の改善をはかる(アナフィラキシーの治療に準じる)。ショックに対してはアドレナリンが投与されるが、肺血管拡張作用を持つニトログリセリン, イソプレナリン, PDEⅢ阻害薬等も使用される。効果に乏しいときは再度ヘパリン化して補助循環へ移行する。再度ヘパリン化することでプロタミン-ヘパリン複合体のサイズが小さくなり、効果があるかもしれない^{12,14)}。プロタミンの再投与は避け、プロタミンを使用せずにヘパリンの活性が自然に低下するのを待つ。

②注意点◆プロタミンに対するアレルギー反応のリスクが上昇すると考えられている病態^{15,16)}。

- a)プロタミン含有のインスリン製剤の投与歴
- b)プロタミンの投与歴(静注)
- c)プロタミンによるアレルギーの既往
- d)魚アレルギーの既往
- e)薬物アレルギー(プロタミン以外)の既往

リスクの程度についてはさまざまな意見、報告がある。魚アレルギーやプロタミンの投与歴は関係ないかあまり影響しないという報告がある^{15,16)}。NPH, PZIインスリンの投与歴がある糖尿病患者はリスクがあるが、発生率は約0.6%といわれ¹⁶⁾、高いものではない。プロタミンによるアレルギーの既往がある患者では肺高血圧のリスクがある¹⁵⁾といわれている。いずれにせよ投与開始後は、十分注意して観察する。

プロタミンに対する有害反応を抑えるためには、希釈と緩徐投与(プロタミン-ヘパリンの大きな複合体の形成を減らす)が、一番重要である。プロタミンに対するアレルギー反応が懸念される患者には1mgのプロタミンを100mLに希釈して10分以上かけて投与して反応を観察し、もし副作用がなければ中和に必要な量を投与する¹⁰⁾。

プロタミンアレルギー検査として皮内反応の感度は高いが特異度が低い。RAST (radioallergosorbent test), ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)などの免疫学的検査は、特異度は高いが、感度は皮内反応より低いといわれている¹⁴⁾。これら免疫学的検査のプロタミン特異反応のスクリーニング検査としての有用性は証明されていない¹⁷⁾。

(4) 妊婦

- 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こと（妊娠中の投与に関する安全性は確立していない）.
- ② 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること（授乳中の投与に関する安全性は確立していない）.

(5) 小児 ◆小児等に対する安全性は確立されていない.

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) Ravi R, Frost EA : Cardiac surgery in patients with protamine allergy. *Heart Dis* 1999 ; 5 : 289-294 (III)
- 2) プロタミン硫酸塩：日本医薬品集(2007年版)，日本医薬品集フォーラム監修，2007，p2081（添付文書解説）(III)
- 3) Hirsh J, Raschke R : Heparin and low-molecular-weight heparin : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 ; 126(3 Suppl) : 188S-203S (III)
- 4) 硫酸プロタミン：日本医薬品集(第26版)，日本医薬情報センター編，2003，p1925（添付文書解説）(III)
- 5) Ruesch SA, Levy JH : The postcardiopulmonary bypass period : A system approach. In Hensley FA, Martin DE, Gravlee GP (eds) ; *A Practical Approach to Cardiac Anesthesia* 3rd ed, Philadelphia, Lippincott Williams &Wilkins, 2003, pp 244-245 (III)
- 6) Bull BS, Huse WM, Brauer FS, et al : Heparin therapy during extracorporeal circulation. II The use of a dose-response curves to individualize heparin and protamine dosage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975 ; 69 : 685-689 (II-c)
- 7) Kresowik TF, Wakefield TW, Fressler RD, et al : Anticoagulant effects of protamine sulfate in the canine model. *J Surg Res* 1988 ; 45 : 8-14 (動物実験)
- 8) Ellison N, Ominsky AJ, Wollman H : Is protamine a clinically important anticoagulant? *Anesthesiology* 1971 ; 35 : 621-629 (II-c)
- 9) Horrow JC : Protamine : A review of its toxicity. *Anesth Analg* 1985 ; 4 : 348-361 (III)
- 10) Horrow J : Transfusion medicine and coagulation disorders. In Kaplan JA, Reich DL, Konstadt SN (eds) ; *Cardiac Anesthesia* 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1999, pp 1129-1137 (III)
- 11) Suwanchinda V, Prakanrattana U : Comparison of the hemodynamic changes following left atrial and peripheral venous administration of protamine during cardiac surgery. *J Med Assoc Thai* 1989 ; 72 : 303-306 (I)
- 12) Horrow JC : Heparin reversal of protamine toxicity Have we come full circle? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1990 ; 4 : 539-542 (III)
- 13) Horrow JC : Protamine allergy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1988 ; 2 : 225-242 (III)
- 14) Lock R, Hessel EA : Probable reversal of protamine reactions by heparin administration. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1990 ; 4 : 604-608 (症例報告)
- 15) Kimmel SE, Sekeres MA, Berlin JA, et al : Risk factors for clinically important adverse events after protamine administration following cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Cardiol* 1998 ; 32 : 1916-1922 (II-b)
- 16) Levy JH, Schwieger JA, Zaidan JR, et al : Evaluation of patients at risk for protamine reactions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989 ; 98 : 200-204 (II-b)
- 17) Horrow JC, Pharo GH, Levit LS, et al : Neither skin tests nor serum enzyme-linked immunosorbent assay tests provide specificity for protamine allergy. *Anesth Analg* 1996 ; 82 : 386-389 (II-c)

低分子量ヘパリン low-molecular-weight heparin

1) 薬理作用

(1) 作用機序^{1,2)} ◆低分子量ヘパリン (LMWH) は、分子量が 1,000~10,000 Da (平均 4,500 Da) で、未分画ヘパリン (unfractionated heparin: UFH) を酵素や化学的処理で低分子化したものである。UFH の処理法 (depolymerization) の違いで、エノキサパリン、ダルテパリン、チンザパリンなど分子量、抗 Xa/ 抗トロンビン活性比、半減期など薬理的に異なった LMWH が生成される。

UFH と同様にアンチトロンビン-Ⅲを介して抗 Xa 作用を発揮するが、糖鎖長が短いためトロンビンに対する阻害作用は弱い。そのため、抗 Xa/ 抗トロンビン活性比が高く (UFH は 1:1, LMWH は 2:1~4:1)、UFH に比較すると同じレベルの抗凝固作用を得る量でも出血助長作用が弱い、UFH に比較して、血小板抑制作用が弱い、微小血管透過性の亢進作用がない、内皮細胞や von Willebrand 因子との結合性が弱いことも、出血の副作用が少ない原因である。

Heparin-binding proteins との結合が少ないため、薬物動態が予想しやすい。マクロファージや内皮細胞との結合が少ないため半減期が長い。

血小板や PF4 との反応も少ないため、ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) の発生率は低く、骨芽細胞との反応が少ないため骨への影響が少ないと考えられている。

活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 測定は、おもに抗 IIa (トロンビン) 活性を反映するため、LMWH の抗凝固作用のモニタリングは抗 Xa 活性の測定を行う。原則的には LMWH ではルーチンの抗凝固モニタリングは必要ないが、腎機能障害、低体重 (50kg 未満) または高体重 (80kg 超) の患者においては抗 Xa 活性測定を適宜行う。

(2) 薬効

①血液凝固阻害作用

②抗血栓作用

(3) 薬物動態 ◆ LMWH の皮下投与では、低用量でも生物学的利用率は 100% と高い (UFH は 30% に過ぎない)。皮下注で投与した場合には、3~5 時間で効果がピークとなる。静注後の排泄半減期は 2~4 時間、皮下注後は 3~6 時間と長く、用量に依存しない。血栓症治療や不安定狭心症の治療時に、UFH では必要とされた煩わしいモニタリングを必要としない。

LMWH は主として腎から排泄されるので、クレアチニンクリアランス値 (C_{cr}) が 30 mL/min 以下の腎機能障害時には治療的投与は推奨されないが、血栓塞栓症予防のための投与は可能と考えられている。

2) 適応

2008 年 4 月より販売開始となったエノキサパリンをはじめ、ダルテパリン、レビパリン、パルナパリンといった LMWH が本邦では使用可能である。適応は、LMWH によって異なる。

(1) レビパリン ◆血液体外循環時の灌流血液の凝固防止 (血液透析)

(2) パルナパリン ◆血液体外循環時の灌流血液の凝固防止 (血液透析・血液透析ろ過・血液ろ過)

(3) ダルテパリン

①血液体外循環時の灌流血液の凝固防止 (血液透析)

②汎発性血管内血液凝固症 (DIC)

(4) エノキサパリン

①股関節全置換術、膝関節全置換術、股関節骨折手術における静脈血栓塞栓症の発症抑制

②静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い、腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制

3) 使用法

(1) 血液体外循環時の灌流血液の凝固防止 (レビパリン、パルナパリン、ダルテパリン)

①出血性病変または出血傾向を有しない患者に対して、通常、成人の場合、抗凝固薬注入ラインを通じて体外循環路内血液に

| | レビパリンナトリウムとして | パルナパリンナトリウムとして | ダルテパリンナトリウムとして |
|-------------------------|------------------|-------------------------------|-----------------|
| 体外循環開始時に単回投与 | 16 IU/kg | 15~20 U/kg | 15~20 IU/kg |
| 体外循環開始後に持続注入 | 8 IU/kg/hr, 適宜増減 | 6~8 U/kg/hr, 適宜増減 | 7.5~10 IU/kg/hr |
| | | パルナパリンナトリウムとして | |
| 体外循環開始時に単回投与して持続注入しない場合 | | 治療 1 時間あたり 7~13 U/kg, 適宜増減 | |

②出血性病変または出血傾向を有する患者に対して、通常、成人の場合、抗凝固薬注入ラインを通じて体外循環路内血液に

| | レビパリンナトリウムとして | パルナパリンナトリウムとして | ダルテパリンナトリウムとして |
|--------------|--------------------|----------------|----------------|
| 体外循環開始時に単回投与 | 13~16 IU/kg | 10~15 U/kg | 10~15 IU/kg |
| 体外循環開始後に持続注入 | 7~8 IU/kg/hr, 適宜増減 | 6~9 U/kg/hr | 7.5 IU/kg/hr |

- (2) DIC (ダルテパリン) ◆通常, 成人にはダルテパリンナトリウムとして 75 IU/kg/日を 24 時間かけて持続静注する。 1
- (3) 静脈血栓塞栓症の発症抑制 (エノキサパリン) ◆エノキサパリンナトリウムとして 1 回 2000 IU を, 12 時間ごとに 1 日 2 回連日皮下 2
注す。筋注しない。エノキサパリンは原則として, 術後 24~36 時間に手術創等からの出血がないことを確認してから投与を開始する。 3
4

4) 注意点 5

(1) 基本的注意点 6

- ①出血 ◆UFH 同様, 出血がもっとも重要な合併症であるが, UFH に比べて少ないと考えられている。 7
- a) LMWH には, UFH に対するプロタミンのような特異的な拮抗薬は存在しない。In vitro ではプロタミンは LMWH の抗トロンピン 8
作用を拮抗し, APTT を正常化するが, 抗 Xa 活性の 60% しか拮抗しない。 9
- b) LMWH の作用を拮抗しなければならない場合には, LMWH 投与から 8 時間以内であれば, 1 mg のエノキサパリンに対して 10
プロタミン 1 mg を, 出血が続くようなら 0.5 mg のプロタミンを追加する。LMWH 投与から 8 時間以上経過している場合にはプロ 11
タミンの投与量を減量する。 12
- ②硬膜外麻酔・脊髄くも膜下麻酔³⁾ 13
- a) エノキサパリンの初回投与の 2 時間前までには硬膜外カテーテルを抜去しておくことが望ましい。やむを得ず併用する場合には, 14
エノキサパリン投与 10~12 時間経過した後にかテーテルを抜去する。 15
- b) やむを得ず新たにカテーテルを挿入する場合には, エノキサパリン投与後 10~12 時間経過した後に行う。その後の薬物投与は 16
カテーテル挿入後 2 時間以上経過してから行う。 17
- c) 例外的に, 術前より予防的 LMWH 投与が行われている場合には, 1 回穿刺による脊髄くも膜下麻酔が最も安全とされる。針の 18
刺入は, LMWH 投与から少なくとも 10~12 時間あける。 19
- d) 欧米諸国での推奨をまとめると次の通りである⁴⁾。 20
1. 予防的 LMWH 投与 ◆カテーテル挿入の有無に関わらず, 穿刺は 10~12 時間あける。 21
 2. 治療量の LMWH 投与 ◆カテーテル挿入の有無に関わらず, 穿刺は 24 時間あける。 22
 3. 愛護的な穿刺後の LMWH 投与 ◆カテーテル挿入の有無に関わらず, 4~8 時間あける。 23
 4. LMWH 投与後のカテーテル抜去 ◆10~12 時間 24
 5. カテーテル抜去後の LMWH 投与 ◆2 時間以上, 4 時間以上, 6 時間とばらつきがある。 25
- ③肥満患者¹⁾ ◆一般的に, 肥満患者に体重の実測値に基づいて薬物を投与すると過量投与になる可能性がある。しかし, LMWH 26
に関しては, 肥満患者においても測定体重に基づいて投与しても抗 Xa 活性の明らかな増加はない。 27
- ④腎機能障害患者 ◆重症の腎機能障害患者への LMWH の安全な投与量については確立されていない。C_{cr} が 30 mL/min 以下 28
ではエノキサパリンの抗 Xa 作用が有意に増加するが, LMWH ごとに C_{cr} 低下の影響が異なる。 29
- 一方, 血栓塞栓症の予防的投与の場合はその限りではない。腎不全患者に通常量を投与した場合, 抗 Xa 活性は上昇するもの 30
の, その程度は出血のリスクを高めるほどではない。腎不全患者にエノキサパリンを予防薬として使用する場合には, 30 mg 1 日 2 31
回投与よりは 40 mg 1 日 1 回が望ましい。 32
- ⑤他の薬物との併用 ◆抗凝固薬, 抗血小板凝集抑制薬, アスピリン, デキストラン 40, 血栓溶解薬, 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 33
などと併用する場合には出血傾向が増強することがある。 34

(2) 禁忌・原則禁忌 ◆LMWH ごとで異なる。 35

| | レビパリン | バルナパリン | ダルテパリン | エノキサパリン |
|---|-------|--------|---------------|---------|
| ①本薬の成分に対し過敏症状または過敏症の既往 | 禁忌 | 禁忌 | 原則禁忌 | 禁忌 |
| ②妊婦または妊娠している可能性のある婦人 | 禁忌 | 禁忌 | 禁忌 | - |
| ③高度な出血症状を有する患者 | 原則禁忌 | 原則禁忌 | 原則禁忌 (DIC 除く) | 禁忌 |
| ④重篤な肝障害またはその既往 | 原則禁忌 | 原則禁忌 | 原則禁忌 | - |
| ⑤ HIT の既往 | 原則禁忌 | 原則禁忌 | 原則禁忌 | 禁忌 |
| ⑥ヘパリン, ヘパリン誘導体に対し過敏症の既往 | - | - | - | 禁忌 |
| ⑦急性細菌性心内膜炎患者 | - | - | - | 禁忌 |
| ⑧重度の腎障害 (C _{cr} < 30 mL/min) のある患者 | - | - | - | 禁忌 |

(3) 副作用 44

- ①ショック, アナフィラキシー様症状 ◆ショックやアナフィラキシー様症状がみられたら, 投与を中止し, 適切な処置をとる。 45
- ②出血, 血腫 ◆国内外で, 皮下出血, 処置後出血等, 脊髄硬膜外血腫, 後腹膜血腫, 頭蓋内出血, 消化管出血などの報告がある。 46
出血は手術部位以外でも起こる可能性がある。 47
- ③ HIT ◆UFH 同様に LMWH でも HIT が起こりうるが, LMWH の方が UFH よりも発生頻度が少ない。整形外科術後患者に 48
血栓塞栓症の予防的投与を行った場合には, UFH で 5 倍以上起こりやすかった⁶⁾。 49
- (4) 高齢者⁶⁾ ◆高齢者では出血のリスクが高くなり, 腎機能が低下する。したがって, 重症腎機能障害患者では UFH に変更するか, 50
LMWH を使用する場合には投与量を減じ, 必要に応じて抗 Xa 活性を測定する。 51

(5) 妊婦⁷⁾ ◆ LMWH は妊娠経過を通して、胎盤を通過しない。UFH 同様の抗凝固作用がある一方で、出血や HIT、骨粗鬆症などの合併症は少なく、妊婦にとって有用な血栓塞栓症予防薬であると考えられている。

妊娠時には、循環血液量の増加、腎臓での濾過率の増加、胎盤由来のヘパリン様物質などの影響で非妊娠時と異なった薬物動態を呈する。妊娠末期には同量のエノキサパリン投与でも非妊娠時よりも抗 Xa レベルが低いなどの特徴があるため、特に血栓塞栓症の治療として使用する場合には、抗 Xa レベルを確認する必要がある。予防的投与に際しても、時折、抗 Xa レベルを確認することが望ましい。

UFH または LMWH の血栓塞栓症の予防的投与では、陣痛が始まったら投与を中止する。経陰分娩では 6 時間後、帝王切開では 12 時間後に再開する。計画分娩、予定帝王切開の場合にはそれぞれ前日に投与を中止する。脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔を予定する場合には、その半減期が長いことから 12~24 時間前に中止することが望ましい。和痛分娩を計画する場合には 36 週以降は半減期の短い UFH に変更する方法もある。

(6) 小児⁸⁾ ◆薬理的なデータは少ないが、基本的には新生児、乳児、年長児に対しても 1 日 2 回の投与方法で安全に効果を得ることができる。血管外クリアランスが高いため、年長児に比べ新生児、乳児では同じ抗 Xa 活性レベルを得るのに、より高用量を要する。5 歳以下では投与後、短時間で最大効果に至る。また、骨への影響は不明で、3 カ月以上の長期投与では骨密度測定をしたほうがよい。

血栓塞栓症に対する至適治療量、至適予防的投与量を含め投与方法に関しては、なお一層の検討が必要である。

5) 参考文献

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

- 1) Hirsh J, Raschke R : Heparin and low-molecular-weight heparin : The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic Therapy. Chest 2004 ; 126 : 188-203 (III)
- 2) Weitz JI : Low molecular weight heparins. N Engl J Med 1997 ; 337 : 688-698 (III)
- 3) 肺血栓塞栓症 / 深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン作成委員会 : 肺血栓塞栓症 / 深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン. メディカルフロントインターナショナルリミテッド, 2007, pp25-30 (III)
- 4) Llau JV, De Andres J, Gomar C, et al : Anticlotting drugs and regional anaesthetic and analgesic techniques : comparative update of the safety recommendations. Eur J Anaesthesiol 2007 ; 24 : 387-398 (III)
- 5) Warkentin TE, Sheppard JI, Sigouin CS, et al : Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. Blood 2006 ; 106 : 2937-2941 (I)
- 6) Dinwoodey DL, Ansell JE : Heparins, low-molecular-weight heparins, and pentasaccharides : Use in the older patient. Cardiol Clin 2008 ; 26 : 145-155 (III)
- 7) Casele HL : The use of unfractionated heparin and low molecular weight heparins in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2006 ; 49 : 895-905 (III)
- 8) Nowak-Gottl U, Bidlingmaier C, Krumpel A, et al : Pharmacokinetics, efficacy, and safety of LMWHs in venous thrombosis and stroke in neonates, infants, and children. Br J Pharmacol 2008 ; 153 : 1120-1127 (III)

未分画ヘパリン unfractionated heparin

1) 薬理作用^{1,2)}

(1) 作用機序 ◆未分画ヘパリン (UFH) は分子量が 5,000~30,000 Da (平均 12,000 Da) の酸性ムコ多糖類混合物で, 主にブタ腸粘膜から抽出される。

UFH には, 低濃度製剤 [1,000 単位 (U) /mL] と高濃度製剤 (20,000 U/0.8 mL) がある。低濃度 UFH には, ナトリウム製剤とカルシウム製剤があり, ヘパリンナトリウムがカルシウムをキレートする以外には作用機序, 薬効, 適応に差はない (血液ガス・電解質測定には抗凝固剤としてヘパリンリチウムが用いられる)。高濃度 UFH としてヘパリンカルシウムがある。

①アンチトロンビン-Ⅲ(AT-Ⅲ)を介する抗凝固作用

a) UFH の主たる作用機序である。

b) UFH は親和性の高い糖鎖を介して AT-Ⅲと複合体を形成し, AT-Ⅲの凝固因子との結合部位に構造変化をもたらすことで, 第 Xa 因子に対する阻害速度を飛躍的に促進する。UFH のうち, わずか 30%のみが AT-Ⅲ親和性の糖鎖を含有する。

c) トロンビンに対しては AT-Ⅲの構造変化に加えて, ヘパリン, AT, トロンビンの 3 つが複合体を形成することが必要で, 少なくとも 18 残基以上の糖鎖長を必要とする。UFH はトロンビンを阻害することでフィブリン形成を抑制するだけでなくトロンビンを介する血小板や第 V, Ⅷ因子の活性化を抑制する。

②ヘパリンコファクターⅡ (HC Ⅱ) を介する抗凝固作用 ◆高濃度の UFH では HC Ⅱを介してトロンビンの作用を抑制する。この作用は分子量依存性で少なくとも 24 残基以上の糖鎖長を必要とする。重篤な AT-Ⅲ欠損状態でも作用を発揮する。UFH 血中濃度が 5 国際単位 (IU) /mL を超える場合には, この経路がおもにトロンビンを抑制する。

③非 AT-Ⅲ依存性, 非 HC Ⅱ依存性の抗凝固作用 ◆非常に高濃度の UFH を要する。第Ⅸ因子に直接, 結合し第 Xa 因子阻害作用を発揮する。臨床的には重要でない。

④その他の作用

a) *in vitro* ではヘパリンは血小板に結合し, 血小板凝集に関与する。血小板や血管内皮細胞と作用し, 抗凝固作用とは別に出血を助長させる可能性がある。

b) 血管透過性の亢進, 血管平滑筋増殖抑制作用の他に骨芽細胞形成抑制, 破骨細胞活性化により骨破壊を促進する。血管内カテーテルやステント, フィルター内の血栓形成には, contact activation pathway が関与する。UFH はこの経路を阻害するが, 低分子ヘパリンやフォンダパリヌクスではその作用が弱い。

(2) 薬効

①血液凝固阻止作用

②ヘパリンコファクター作用

③抗血栓作用

(3) 薬物動態

①消化管から吸収されないため持続静注または皮下注で投与する。

②静注では直ちに効果が得られるが, 皮下注では作用発現までに 1 時間, ピーク効果までに 3 時間を必要とする。早急に効果を得たい場合, 初回投与を経静脈的に行う。持続静注で投与した場合, 24 時間後には 71%が治療域に達するのに対し, 皮下注では 37%に過ぎない。

③血中でさまざまな蛋白に結合し (ヘパリン結合蛋白), その抗凝固作用がさまざまに減弱するため, 薬物動態の予想が困難である。抗凝固作用のモニタリングは必須である。

④半減期は 100 U/kg の投与で約 1 時間, 400 U/kg で 2.5 時間, 800 U/kg で 5 時間と投与量が増加すれば半減期も延長する。投与されたヘパリンの大半は細網内皮系で処理され, 一部が尿中へ未変化体のまま排泄される。肺塞栓症で半減期が短くなる一方, 低体温, 肝硬変, 末期の腎障害では延長する。

⑤腎機能低下患者や肝機能障害患者では, 重篤でない限り, 特別な用量調節の必要はない。UFH の標準量を投与し, その後は活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) に基づいて決定する。

2) 適応

(1) 低濃度 UFH

①汎発性血管内血液凝固症候群 (DIC) の治療

②血液透析・人工心肺その他の体外循環装置使用時の血液凝固の防止

③血管カテーテル挿入時の血液凝固の防止

④輸血および血液検査の際の血液凝固の防止

⑤血栓塞栓症 (静脈血栓症, 心筋梗塞症, 脳塞栓症, 四肢動脈血栓塞栓症, 手術中・術後の血栓塞栓症等) の治療および予防

(2) 高濃度 UFH

- ① DIC の治療
- ② 血栓塞栓症の治療および予防

3) 用法

(1) DIC の治療 ◆ 5~10 U/kg/hr で持続静注する。出血傾向が認められる状態ではこれを助長することが多いため、最近ではあまり使用されない³⁾。

(2) 血液透析・人工心肺その他の体外循環装置使用時の血液凝固の防止

① 人工腎 ◆ 全身ヘパリン化法の場合、1,000~3,000 U を投与し、透析開始後は、1 時間あたり 500~1,500 U を断続的に、または 1 時間ごとに 500~1,500 U を間欠的に追加する。局所ヘパリン化法の場合、1 時間あたり 1,500~2,500 U を持続注入し、体内灌流時にプロタミンで中和する。

② 人工心肺 ◆ 術式や施設によって多少異なるが、人工心肺開始前に 150~300 U/kg を投与し、さらに体外循環時間の延長に伴い適宜追加、体外循環後にヘパリン作用を中和するためにプロタミン硫酸塩 (1,000 U のヘパリンに対して 10~15 mg のプロタミンが必要) を投与する。大量のヘパリンを用いるため、モニタリングは APTT ではなく、活性凝固時間 (Activated Clotting Time: ACT) を 400 秒以上に保つ。

(3) 血管カテーテル挿入時の血液凝固の防止 ◆ 動脈圧ラインには 10 U/mL の濃度を用いることが多い。

(4) 輸血および血液検査の際の血液凝固の防止 ◆ 輸血の際の血液凝固の防止には、通常血液 100 mL に対して 400~500 U を用いる。血液検査の際には、血液 20~30 mL に対して 100 U 用いる。

(5) 血栓塞栓症 (静脈血栓症、心筋梗塞症、脳塞栓症、四肢動脈血栓塞栓症、手術中・術後の血栓塞栓症等) の治療、予防

① 治療

a) 体重に基づいた投与方法 ◆ 80 U/kg のボラス投与に引き続き、18 U/kg/hr で持続投与する。持続投与開始 4~6 時間後に APTT を測定し、以後、コントロール値の 1.5~2.5 倍になるように調節する。抗リン脂質抗体の存在時、凝固因子異常、血栓溶解薬、ワルファリンの使用時には APTT はヘパリンの効果を十分に反映しないので注意する。急性冠症候群では通常の血栓塞栓症の使用量よりも少ない。例えば、不安定狭心症では、60~70 U/kg のボラス投与に続き 12~15 U/kg/hr の持続静注を行う。

b) 他の方法 ◆ 5,000 U のボラス投与に引き続き、32,000 U/日 (40 U/mL) の速度で持続静注する。ボラス投与 6 時間後に APTT を測定し、その結果に基づいて投与量を変更する。

② 予防⁴⁾ ◆ 低用量ヘパリン療法が用いられる。8~12 時間ごとに UFH を 5,000 U 皮下注する。脊髄くも膜下麻酔や硬膜外麻酔の前後では、UFH 2,500 U 皮下注に減量することも考慮する。8 時間ごとの投与の効果が高い。抗凝固のモニタリングは不要である。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

① 出血 ◆ 血液凝固能検査等、出血評価を十分に行う。血栓塞栓症の治療では、APTT をコントロールの 1.5~2.5 倍になるように用量を調節する。

重篤な出血を認めた場合には、輸血などの対症療法に加えて拮抗薬の投与を行う。1 mg のプロタミンで 100 U の UFH を拮抗する。プロタミンによるヘパリン拮抗作用は APTT で評価する。

② 硬膜外麻酔・脊髄くも膜下麻酔^{5,6)}

a) 深部静脈血栓症予防のための UFH 投与中には次の点に注意する。

1. 刺入操作は、UFH 投与から 4 時間以上あける。

2. UFH は、刺入操作から 1 時間はあける。

3. カテーテル抜去は UFH 投与の 1 時間前または最終投与の 2~4 時間後に行う。

4. UFH の長期投与では、5 日目にヘパリン起因性血小板減少症 (HIT, 後述) の有無を調べる。

b) 深部静脈血栓症予防のための高濃度 UFH 皮下注時には抗凝固作用が長時間持続するため、刺入操作、カテーテル抜去ともに薬物投与から 10 時間以上間隔をあける。

c) 治療量の UFH 投与時には、APTT も 1.5 倍以上となっており、安全性には十分に注意する。術中に治療量のヘパリンを使用する場合には、上記の a) の注意事項に加えて、前日に硬膜外カテーテルを留置する、カテーテル抜去時には UFH 中止から 4 時間以降に APTT や ACT を測定するなどの配慮が必要である。

③ 急に中止すると、血栓を生じることがある。

④ 薬物相互作用

a) 他の抗凝固薬、血栓溶解薬、血小板凝集抑制薬などと併用すると出血傾向が増強されることがある。

- b) テトラサイクリン系抗生物質、ジギタリス製剤、ニトログリセリン製剤との併用でヘパリンの作用が減弱することがある。 1
- ⑤ヘパリン抵抗性⁷⁾ ◆ヘパリンの抗凝固作用が十分に認められず、APTTを1.5倍に延長するために35,000 U/日以上ヘパリンを要する病態をヘパリン抵抗性という。原因として、血漿AT-Ⅲレベルの低下、C反応性蛋白(CRP)やヒスチジンリッチグロブリン、血小板第4因子(platelet factor 4: PF4)などのヘパリン結合蛋白の増加、第Ⅷ因子、フィブリノーゲンの増加、テトラサイクリン、抗ヒスタミン薬、ジギタリス、ニコチン酸などの薬物によるヘパリン作用の中和が考えられる。AT-Ⅲレベルの低下した状態ではAT-Ⅲの補充が必要となる。 2-6
- (2) 禁忌 7
- ①出血している患者 8
- ②出血の可能性のある患者 9
- ③重篤な肝腎障害のある患者 10
- ④中枢神経系の手術または外傷後日の浅い患者 11
- ⑤本薬に過敏症の既往のある患者 12
- (3) 副作用 13
- ①ショック、アナフィラキシー 14
- ②出血 ◆約20%に認められる⁷⁾。脳出血、消化管出血、術後出血などさまざまな出血があらわれることがある。 15
- ③ヘパリン起因性血小板減少症(heparin-induced thrombocytopenia: HIT)⁸⁾ ◆ヘパリン療法の0.5%、UFHを使用した成人心臓手術患者の1~3%に発症し、約半数に血栓症を合併する。ヘパリンと結合し多重合体を形成した血小板表面のPF4は、高次構造が変化し新たな抗原性を提示することによってヘパリンとPF4の複合体に対する抗体の産生を招く。このうち、強い血小板活性化能をもつもの(HIT抗体)が凝固カスケードを活性化することが主原因である。最終的にトロンビンの過剰産生が生じ、血小板減少、血栓塞栓症を誘発する。 16-20
- ヘパリン曝露から5~10日頃に軽度の血小板減少(20,000~100,000/μL程度)を生じることが多い。人工心肺、血液透析時の回路内凝血を発見したら本症を疑う。 21-22
- 臨床的にHITの可能性がある場合、速やかにヘパリン投与を中止し、血清学的診断を待つことなくできるだけ早急に抗トロンピン薬(アルガトロバン)投与を開始する。 23-24
- ワルファリンは微小血栓のリスクを高めるため急性期は使用しない。予防的な血小板輸血は原則として避ける。 25
- ④骨粗鬆症、局所皮膚過敏症、皮膚壊死、低アルドステロン血症 26
- (4) 高齢者⁹⁾ ◆高齢者では、出血が重症化しやすい。また、通常よりも少ない量で治療域に達するため、初回投与量を減少すべきである。 27
- (5) 妊婦^{10, 11)} 28
- ①帝王切開以外に肥満、高齢妊娠、長期安静臥床(重症妊娠悪阻、切迫流産、重症妊娠中毒症など)、常位胎盤早期剥離や子宮内胎児発育不全の既往、著明な下肢静脈瘤などの危険因子がある場合には、帝王切開術後6~12時間より(止血が確認できたら術直後からでも可)低用量UFHによる予防的薬物療法(ヘパリンカルシウムなど5,000 U、1日2回皮下注、3~5日投与)を考慮する。 29-32
- ②先天性血栓性素因、静脈血栓塞栓症の家族歴・既往歴、抗リン脂質抗体陽性などの血栓塞栓症の高リスク妊婦では、妊娠初期からの予防的薬物療法が望ましい。5,000 U皮下注を1日2回行う。通常、UFHの血中濃度は0.1~0.2 IU/mL程度に保つ。 33-34
- ③UFHはワルファリンと異なって胎盤通過性を示さず、胎児に影響を与えない。母乳への移行性もない。 35
- ④分娩に際しては、陣痛が発来したら一旦UFHを中止するが、分娩後止血を確認できたら可能な限り早くUFHを再開する。経陰分娩で6時間、帝王切開で12時間後に再開することが多い。予定帝王切開術の場合には前日に中止するとよい。 36-37
- ⑤深部静脈血栓症に対する治療量は80 U/kgのボラス投与に引き続き16~18 U/kg/hrで持続静注し4時間後のAPTT(または抗Xa活性)を1.5~2.5倍(または0.3~0.7 U/mL)になるように調節する。 38-39
- ⑥長期ヘパリン療法を行う場合、骨粗鬆症の合併を念頭におく。妊娠中に抗凝固療法を必要とする場合1日500 mgのカルシウムを補充するとよい。 40-41
- (6) 小児 42
- ①新生児の人工心肺時のヘパリン投与量¹²⁾ ◆ヘパリンはAT-Ⅲと複合体を形成することでその作用を発揮するため、血漿AT-Ⅲの少ない乳児では注意が必要である。成人と同じ400 U/kgのヘパリンでは人工心肺中の抗Xa活性が低いとする報告がある。 43-44
- ②小児におけるHIT¹³⁾ ◆小児領域のHITは頻度が少ないと考えられてきたが、人工心肺を使用した手術、心臓カテーテル検査、ECMOなどで頻回にヘパリンに曝露する可能性のある先天性心疾患児ではその発生率は高いとする報告がある。 45-46
- 5) 参考文献 47
- (本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している: I: ランダム化比較試験, II-a: 非ランダム化比較試験, II-b: コホート研究または症例対照研究, II-c: 時系列研究または非対照実験研究, III: 権威者の意見, 記述疫学) 48-49
- 1) Hirsh J, Raschke R: Heparin and low-molecular-weight heparin: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic Therapy. Chest 2004; 126: 188-203 (Ⅲ) 50-51

| | |
|---|----|
| 2) Brunton LL, Lazo JS, Parker KL : Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11 th ed. The McGraw-Hill Co, 2005, pp1470-1475 (Ⅲ) | 1 |
| 3) 射場敏明, 木所昭夫 : DIC. 日本臨床 2003 ; 6 : 1010-1014 (Ⅲ) | 2 |
| 4) 肺血栓塞栓症 / 深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン作成委員会 : 肺血栓塞栓症 / 深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン. メディカルフロントインターナショナルリミテッド, 2007, pp13-14 (Ⅲ) | 3 |
| 5) 堀田訓久, 瀬尾憲正, 高野友美子 : 抗凝固療法(ヘパリン)と脊髄硬膜外血腫. 麻酔 2007 ; 56 : 794-800 (Ⅲ) | 4 |
| 6) 肺血栓塞栓症 / 深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン作成委員会 : 肺血栓塞栓症 / 深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン. メディカルフロントインターナショナルリミテッド, 2007, pp25-30 (Ⅲ) | 5 |
| 7) 辻 肇 : ヘパリン類の適正使用. 日血栓止血会誌 2008 ; 19 : 187-190 (Ⅲ) | 6 |
| 8) Warkentin TE : Heparin-induced thrombocytopenia : Pathogenesis and management. Br J Haematol 2003 ; 121 : 535-555 (Ⅲ) | 7 |
| 9) Dinwoodey DL, Ansell JE : Heparins, low-molecular-weight heparins, and pentasaccharides : Use in the older patient. Cardiol Clin 2008 ; 26 : 145-155 (Ⅲ) | 8 |
| 10) 肺血栓塞栓症 / 深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン作成委員会 : 肺血栓塞栓症 / 深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン. メディカルフロントインターナショナルリミテッド, 2007, pp47-54 (Ⅲ) | 9 |
| 11) Casele HL : The use of unfractionated heparin and low molecular weight heparins in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2006 ; 49 : 895-905 (Ⅲ) | 10 |
| 12) Guzzatta NA, Miller BE, Todd K, et al : An evaluation of the effects of a standard heparin dose on thrombin inhibition during cardiopulmonary bypass in neonates. Anesth Analg 2005 ; 100 : 1276-1282 (Ⅱ-a) | 11 |
| 13) Boshkov LK, Kirby A, Shen I, et al : Recognition and management of heparin-induced thrombocytopenia in pediatric cardiopulmonary bypass patients. Ann Thorac Surg 2006 ; 81 : S2355-S2359 (Ⅱ-b) | 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)

●VII 循環作動薬の「アドレナリン」の頁へ ●VIII 産科麻酔薬の「アドレナリン」の頁へ

1) 薬理作用¹⁾

- (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。

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) 症候性徐脈に対する代替薬²⁾◆第一選択薬はアトロピン、ペーシングであるが、これらの治療が無効のときに使用してもよい。
- (4) 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、全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。
- (5) 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。
- (6) 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。
- (7) 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、頻脈となり、心電図でT波が平坦化する。

3) 使用法

- (1) 気管支痙攣²⁾◆0.01 mg/kg (1,000倍希釈)を3回に分けて20分間隔で皮下注する。
- (2) アナフィラキシー²⁾
 - ①成人◆筋注は0.3~0.5 mg (1,000倍希釈)を15~20分ごとに繰り返す。静注では0.1 mg (10,000倍希釈)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が必要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) 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。
- (4) 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1 mg (1 mL)を静注する。静脈路が末梢であれば20 mL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5~10 mL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0.01 mg/kg、気管内投与は0.1 mg/kgが勧められる。新生児の静注量は0.01~0.03 mg/kgである。必要であれば3~5分ごとに繰り返す。
- (5) 手術時の局所出血の予防と治療⁴⁾◆0.1%溶液を1万~20万倍になるように、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1:1,000~5,000の溶液を局所に散布する。
- (6) 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10 mLに対して0.2 mL (20万倍)の割合に添加して、2~3 mLを投与し、血圧、脈拍数、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) 以下の患者では禁忌である ◆ α アドレナリン作動薬は心筋の不整脈閾値を低下させ、他の薬剤、状態によっても増強される⁷⁾。
- 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。
- ③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、リスベリドン) ◆これらの薬剤の α 遮断作用により、本剤の β 刺激作用が優位になり、低血圧が起こることがある。
- ④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 (蘇生等の緊急時はこの限りでない) ◆不整脈、時に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。これらの薬剤の β 刺激作用により、交感神経興奮作用が増強すると考えられている。
- ⑤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。
- ⑥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) 原則禁忌 (特に必要とする場合には慎重投与)
- ①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
- ②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
- ③糖尿病の患者
- ④精神神経症、コカイン中毒の患者
- (4) 以下の患者には慎重に投与すること ◆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
- (5) 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 (エルタミン等)、ジギタリス製剤、キニジン、甲状腺製剤 (チロキシシン等)、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)
- (6) 副作用
- ①肺水腫
- ②その他の副作用 ◆心悸亢進、T波平低化、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

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)
 - 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)
 - 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)
 - Minzter BH, Johnson RE, 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)
 - 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)
 - 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)
 - 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)

アミノフィリン水和物 aminophylline hydrate

●VII 循環作動薬の「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は、ホスホジエステラーゼ阻害による細胞内 cAMP の増加、アデノシン受容体拮抗、細胞内 Ca^{2+} の分布調節等の説がある。
- 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 ◆静注用製剤は水溶性を高めるためにテオフィリンにエチレンジアミンを複合させた物で、75～85%のテオフィリンを含む¹⁾。テオフィリンには次の効果がある。
- 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 400 mg 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。喫煙者での血中半減期は短い。成人の有効血中濃度は $8 \sim 20 \mu\text{g/mL}$ 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

- (1) 急性気管支喘息
 - ①成人には 1 回 250 mg を 1 日 1～2 回、生理食塩液または糖液に希釈して 5～10 分で緩徐に静注する。必要に応じて点滴静注する。
 - ②小児には 1 回 $3 \sim 4 \text{mg/kg}$ 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⁾
 - ① 1 歳未満 初期投与量 $3 \sim 4 \text{mg/kg}$ 、維持量 0.4mg/kg/hr
 - ② 1～2 歳 初期投与量 $3 \sim 4 \text{mg/kg}$ 、維持量 0.8mg/kg/hr
 - ③ 2～15 歳 初期投与量 $4 \sim 5 \text{mg/kg}$ 、維持量 0.8mg/kg/hr
 - ④ 15 歳以上 初期投与量 $4 \sim 5 \text{mg/kg}$ 、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急速に静注した場合、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 μg/mL で消化器症状、心拍数増加、25~40 μg/mL で心拍増加、呼吸促進、不整脈、痙攣、40~60 μg/mL で中枢神経症状、不整脈、痙攣、60 μg/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にのみ投与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)

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)

●VII 循環作動薬の「イソプレナリン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

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。したがって、すべての β 受容体作用が強く、 α 受容体作用をほとんど示さない。

(1) 作用機序

①循環系への作用 ◆ α 作用がほとんどなく、強い β 作用を示す。 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、収縮期圧は上昇する。一方、 β_2 作用により骨格筋や内臓の血管は拡張し、拡張期圧が低下する結果、平均血圧は低下する。大量または頻回に投与すると、心臓に対する β_1 作用により心室性不整脈を起こすことがある。

②平滑筋弛緩作用 ◆ β_2 受容体を介して、骨格筋、腹部内臓、肺、腎の各血管および冠血管、気管支の平滑筋は弛緩する。強い気管支拡張作用を示し、特に気管支喘息のように気管支運動性緊張が亢進している場合に拡張作用が著明に認められ、生理的拮抗薬として作用する。

③代謝作用

a) 血糖上昇 ◆ β_1 受容体が刺激されると、グリコーゲン分解が促進し、血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⁾。この機序としては、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考えられている。

(2) 薬効

①心収縮力増強作用 (positive inotropic) ◆交感神経の β 受容体に作用し、心収縮力の増強と心拍数増加を生じる。これに伴う左室駆出速度の増大、左室拡張末期圧の低下、静脈還流の改善は、さらに心拍出量を増加させるが、この場合の心筋酸素消費量増大は比較的軽度である²⁾。

②心拍数増加作用 (positive chronotropic) ◆心臓の刺激伝導系に作用して心拍数を増加する。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ため、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 ◆気管支平滑筋に作用し、その内腔を拡張させる作用がある。

(3) 薬物動態

①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、半減期は2.5～5分である。

②代謝は主に消化管、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) による代謝、不活化を受ける。

③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、イソプレナリンの作用時間はアドレナリンよりも長い³⁾。

2) 適応

(1) 各種高度の徐脈、アダムス・ストークス症候群の発作予防(経口錠剤)

(2) アダムス・ストークス症候群(徐脈)の発作時、あるいは発作反復時

(3) 急性心不全、手術後の低心拍出量症候群

①小児では心拍出量の増加が1回拍出量よりも心拍数に依存する。

②心臓移植後に対する陽性変時作用薬⁴⁾ ◆心臓摘出により交感神経線維が切断されるため、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。

(4) 気管支喘息の重症発作時^{5,6)}

3) 用法

(1) 経口投与 ◆通常、成人に対して1回 15 mg を1日3～4回経口投与する。なお、年齢、症状により投与回数を適宜増減する。

(2) 点滴静注

①イソプレナリン塩酸塩として0.2～1.0 mg を等張溶液200～500 mL に溶解し、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、成人では2～20 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、小児では0.05～2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ に調節する。

②徐脈型アダムス・ストークス症候群においては、原則として、心拍数を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、原則として、心拍数を110bpm前後に保つ。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。

(3) 持続吸入◆小児の気管支喘息重症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に溶解し、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持続静注を行う場合、その中止に際しては徐々に減量し、24～48時間で中止する。脱水や循環血液量減少を伴う場合、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)◆心収縮力が増加し、左室流出路の狭窄が増強するために症状が悪化する。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◆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◆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実な場合があり、副作用の頻度が増加しうるため、これらの補正を行った後に投与する。

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◆投与中および投与後に、心電図上のST上昇または低下を伴う心筋虚血(異型狭心症、非Q波梗塞など)があらわれることがあるため、心電図および血圧測定を行う。胸痛を訴える場合には、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。

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、および利尿薬の併用により増強することがあるため、重症喘息患者では特に注意する。さらに、低酸素血症では、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測定することが望ましい¹⁾。

(5) 高齢者◆高齢者では反応性(陽性変時作用、血管拡張作用)が低下している⁷⁾。この反応性の低下は、受容体数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、理論的に同程度の効果を得るには、若年者より投与量を増す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ことを考慮すれば、循環動態を監視しながら少量から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のみに投与する。

5) 参考文献

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

- 1) 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, p250
- 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)
- 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)
- 7) Pan HY-M, Ho man 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)

オルシプレナリン硫酸塩 orciprenaline sulfate (別名: 硫酸オルシプレナリン)

1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆ β_2 アドレナリン受容体刺激薬は、G蛋白を活性化することによりアデニル酸シクラーゼの活性化を導き、cAMPを生成し、これがプロテインキナーゼ A を活性化させ、気管支平滑筋を弛緩させる¹⁾。
- (2) 薬効 ◆気管支の β_2 受容体に対して選択的に作用し、気管支を拡張させる。また、 β_2 刺激により肥満細胞からのヒスタミン遊離が抑制される。 β_1 受容体や他の臓器の β_2 受容体にも作用する。心臓の β_1 受容体の作用により頻脈、不整脈が発生し¹⁾、骨格筋の β_2 受容体への作用により振戦が発現する²⁾。代謝に対する作用として低カリウム血症が発生する。また、 β_2 刺激による抗インスリン作用、グリコーゲンの分解亢進によって高血糖をきたす場合がある²⁾。
- (3) 薬物動態 ◆ β_2 刺激薬は、イソプロテレノールを基本構造として開発されたが、カテコラミン分解酵素であるカテコール-O-メチル基転移酵素 (catechol-O-methyl transferase: COMT) やモノアミン酸化酵素 (monoamine oxidase: MAO) による分解を受けにくい構造をもつ。これらの薬物の作用時間は3~6時間であり、喘息の治療目的の β_2 刺激薬としては短時間作用性薬剤に分類される²⁾。腸管からの吸収もよく、経口投与も可能である。排泄は尿あるいは胆汁を介する。
吸入は、より少ない副作用で最大の気管支拡張作用をもつ点から最も好ましい投与経路である。吸入による最大の効果は投与後5~15分である。

2) 適 応

気管支喘息、慢性気管支炎

3) 使用法

投与経路として、吸入、注射、経口投与がある。

- (1) 吸入法 ◆吸入液を1回4~10mg、ネブライザでエアロゾル化し、吸入させる。
麻酔中に吸入法によって投与する場合は、麻酔回路にネブライザを組み込み投与する³⁾。
- (2) 注射法 ◆注射液0.5mgを皮下注、筋注あるいは静注する。
- (3) 経口投与法 ◆錠剤を1回10mg、1日3回、経口投与する。

4) 注意点

- (1) 基本的注意点 ◆一般に、短時間作用型 β 刺激薬の適応は喘息発作時に用いられる。一方、長時間作用型は作用発現に時間を要するので、予防薬として用いられる。しかし、麻酔導入前の短時間作用型 β 刺激薬の吸入は有用であり、喘息の予防法として用いてよい³⁾。
- (2) 慎重投与 ◆甲状腺機能亢進症、高血圧患者、心疾患患者、糖尿病患者では慎重な投与が必要である。特に心疾患患者では少量から投与することが望ましい。
- (3) 静脈投与 ◆オルシプレナリンは静脈投与が可能であるが、気管支拡張作用、副作用の点からみても吸入法と比較して、静脈投与に何ら利点はない。
- (4) 薬物相互作用 ◆カテコラミン類の血管作動薬 (アドレナリン等) との併用では、不整脈、場合によっては心停止に至る可能性がある。キサンチン製剤により、低カリウム血症、頻脈・不整脈などを増強する。ステロイド薬、利尿剤にはカリウム排泄促進作用があり、血清カリウム低下を増強させる可能性がある。これらの症状がみられた場合は、減量または投薬を中止する。
- (5) 妊産婦、授乳婦 ◆動物実験で催奇形性(口蓋裂)が報告されている⁴⁾。特に妊娠第1三半期(妊娠3月まで)での投与は差し控える。ただし、母体の低酸素血症自体が胎児にとって危険であるので、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) Hoffman BB. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AC (eds), Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York, McGraw-Hill, 2001, pp215-268 (III)
- 2) 大塚義紀, 他: 第3世代交感神経刺激薬. *Medicina* 2002; 39: 158-160 (III)
- 3) 田代勝巳, 他: 気管支喘息発作中の患者の麻酔. 岩崎 寛 編: 麻酔科診療プラクティス 8 よくある術前合併症の評価と麻酔計画, 文光堂, 東京, 2002, pp50-51 (III)
- 4) Iida H, Kast A, Tsunenari Y, et al: Corticosterone induction of cleft palate in mice dosed with orciprenaline sulfate. *Teratology* 1988; 38: 15-27 (動物実験)

サルブタモール硫酸塩 salbutamol sulfate (別名：硫酸サルブタモール)

1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆ β_2 アドレナリン受容体刺激薬は、G蛋白を活性化することによりアデニル酸シクラーゼの活性化を導き、cAMPを生成し、これがプロテインキナーゼ A を活性化させ、気管支平滑筋を弛緩させる¹⁾。
- (2) 薬効 ◆気管支の β_2 受容体に対して選択的に作用し、気管支を拡張させる。また、 β_2 刺激により肥満細胞からのヒスタミン遊離が抑制される。 β_1 受容体や他の臓器の β_2 受容体にも作用する。心臓の β_1 受容体の作用により頻脈、不整脈が発生し¹⁾、骨格筋の β_2 受容体への作用により振戦が発現する²⁾。代謝に対する作用として低カリウム血症が発生する。また、 β_2 刺激による抗インスリン作用、グリコーゲンの分解亢進によって高血糖をきたす場合がある²⁾。
- (3) 薬物動態 ◆ β_2 刺激薬は、イソプロテレノールを基本構造として開発されたが、カテコラミン分解酵素であるカテコール-O-メチル基転移酵素 (catechol-O-methyl transferase: COMT) やモノアミン酸化酵素 (monoamine oxidase: MAO) による分解を受けにくい構造をもつ。これらの薬物の作用時間は3~6時間であり、喘息の治療目的の β_2 刺激薬としては短時間作用性薬剤に分類される²⁾。腸管からの吸収もよく、経口投与も可能である。排泄は尿あるいは胆汁を介する。
- 吸入は、より少ない副作用で最大の気管支拡張作用をもつ点から最も好ましい投与経路である。吸入による最大の効果は投与後5~15分である。

2) 適応

気管支喘息、慢性気管支炎

3) 使用法

投与経路として、吸入、定量噴霧、経口投与がある。麻酔前に投与する場合は定量噴霧式吸入器 (metered dose inhaler: MDI) で吸入させる。

- (1) 吸入法 ◆吸入液を1回 1.5~2.5 mg、ネブライザでエアロゾル化し、吸入させる。
麻酔中に吸入法によって投与する場合は、麻酔回路にネブライザを組み込み投与する³⁾。
- (2) 定量噴霧法 ◆吸入液を1回 200 μ g で2吸入、投与する。
麻酔中に定量噴霧法によって投与する場合は、市販されているスプレーを気管チューブと麻酔回路の間に組み込み、MDIで噴霧吸入操作を行う³⁾。
- (3) 経口投与方法 ◆錠剤を1回 4 mg、1日3回、経口投与する。

4) 注意点

- (1) 基本的注意点 ◆一般に、短時間作用型 β 刺激薬の適応は喘息発作時に用いられる。一方、長時間作用型は作用発現に時間を要するので、予防薬として用いられる。しかし、麻酔導入前の短時間作用型 β 刺激薬の吸入は有用であり、喘息の予防法として用いてよい³⁾。
- (2) 慎重投与 ◆甲状腺機能亢進症、高血圧患者、心疾患患者、糖尿病患者では慎重な投与が必要である。特に心疾患患者では少量から投与することが望ましい。
- (3) 薬物相互作用 ◆カテコラミン類の血管作動薬 (アドレナリン等) との併用では、不整脈、場合によって心停止に至る可能性がある。キサンチン製剤により、低カリウム血症、頻脈・不整脈などを増強する。ステロイド薬、利尿剤にはカリウム排泄促進作用があり、血清カリウム低下を増強させる可能性がある。これらの症状がみられた場合は、減量または投薬を中止する。
- (4) 妊産婦、授乳婦 ◆類似薬のオルシプレナリンの動物実験で催奇形性(口蓋裂)が報告されている⁴⁾。特に妊娠第1三半期(妊娠3月まで)での投与は差し控える。ただし、母体の低酸素血症自体が胎児にとって危険であるので、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. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic antagonists. In : Hardman JG, Limbird LE, Gilman AC (eds), Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York, McGraw-Hill, 2001, pp215-268 (III)
 - 大塚義紀, 他：第3世代交感神経刺激薬. *Medicina* 2002 ; 39 : 158-160 (III)
 - 田代勝巳, 他：気管支喘息発作中の患者の麻酔. 岩崎 寛 編：麻酔科診療プラクティス 8 よくある術前合併症の評価と麻酔計画, 文光堂, 東京, 2002, pp50-51 (III)
 - Iida H, Kast A, Tsunenari Y, et al : Corticosterone induction of cleft palate in mice dosed with orciprenaline sulfate. *Teratology* 1988 ; 38 : 15-27 (動物実験)

テルブタリン硫酸塩 terbutaline sulfate (別名：硫酸テルブタリン)

1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆ β_2 アドレナリン受容体刺激薬は、G蛋白を活性化することによりアデニル酸シクラーゼの活性化を導き、cAMPを生成し、これがプロテインキナーゼ A を活性化させ、気管支平滑筋を弛緩させる¹⁾。
- (2) 薬効 ◆気管支の β_2 受容体に対して選択的に作用し、気管支を拡張させる。また、 β_2 刺激により肥満細胞からのヒスタミン遊離が抑制される。 β_1 受容体や他の臓器の β_2 受容体にも作用する。心臓の β_1 受容体の作用により頻脈、不整脈が発生し¹⁾、骨格筋の β_2 受容体への作用により振戦が発現する²⁾。代謝に対する作用として低カリウム血症が発生する。また、 β_2 刺激による抗インスリン作用、グリコーゲンの分解亢進によって高血糖をきたす場合がある²⁾。
- (3) 薬物動態 ◆ β_2 刺激薬は、イソプロテレノールを基本構造として開発されたが、カテコラミン分解酵素であるカテコール-O-メチル基転移酵素 (catechol-O-methyl transferase: COMT) やモノアミン酸化酵素 (monoamine oxidase: MAO) による分解を受けにくい構造をもつ。これらの薬物の作用時間は3~6時間であり、喘息の治療目的の β_2 刺激薬としては短時間作用性薬剤に分類される²⁾。腸管からの吸収もよく、経口投与も可能である。排泄は尿あるいは胆汁を介する。
吸入は、より少ない副作用で最大の気管支拡張作用をもつ点から最も好ましい投与経路である。吸入による最大の効果は投与後5~15分である。

2) 適 応

気管支喘息、慢性気管支炎

3) 使用法

投与経路として、注射と経口投与がある。

- (1) 注射法 ◆注射液 0.2 mg を皮下注する。
- (2) 経口投与方法 ◆錠剤を1回 4 mg、1日3回、経口投与する。

4) 注意点

- (1) 基本的注意点 ◆一般に、短時間作用型 β 刺激薬の適応は喘息発作時に用いられる。一方、長時間作用型は作用発現に時間を要するので、予防薬として用いられる。しかし、麻酔導入前の短時間作用型 β 刺激薬の吸入は有用であり、喘息の予防法として用いてよい³⁾。
- (2) 慎重投与 ◆甲状腺機能亢進症、高血圧患者、心疾患患者、糖尿病患者では慎重な投与が必要である。特に心疾患患者では少量から投与することが望ましい。
- (3) 薬物相互作用 ◆カテコラミン類の血管作動薬 (アドレナリン等) との併用では、不整脈、場合によっては心停止に至る可能性がある。キサンチン製剤により、低カリウム血症、頻脈・不整脈などを増強する。ステロイド薬、利尿剤にはカリウム排泄促進作用があり、血清カリウム低下を増強させる可能性がある。これらの症状がみられた場合は、減量または投薬を中止する。
- (4) 妊産婦、授乳婦 ◆類似薬のオルシプレナリンの動物実験で催奇形性(口蓋裂)が報告されている⁴⁾。特に妊娠第1三半期(妊娠3月まで)での投与は差し控える。ただし、母体の低酸素血症自体が胎児にとって危険であるので、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) Hoffman BB. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic antagonists. In : Hardman JG, Limbird LE, Gilman AC (eds), Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York, McGraw-Hill, 2001, pp215-268 (III)
- 2) 大塚義紀, 他 : 第3世代交感神経刺激薬. *Medicina* 2002 ; 39 : 158-160 (III)
- 3) 田代勝巳, 他 : 気管支喘息発作中の患者の麻酔. 岩崎 寛 編 : 麻酔科診療プラクティス 8 よくある術前合併症の評価と麻酔計画, 文光堂, 東京, 2002, pp50-51 (III)
- 4) Iida H, Kast A, Tsunenari Y, et al : Corticosterone induction of cleft palate in mice dosed with orciprenaline sulfate. *Teratology* 1988 ; 38 : 15-27 (動物実験)

ヒドロコルチゾン hydrocortisone (別名: コルチゾール, cortisol)

ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム hydrocortisone sodium phosphate
(別名: リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム, リン酸コルチゾールナトリウム)

ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム hydrocortisone sodium succinate
(別名: コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム, コハク酸コルチゾールナトリウム)

●XII その他 4. ステロイドの「ヒドロコルチゾン」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆コルチコステロイドの一般的機序としては、標的組織の特異的受容体と結合しコルチコステロイド反応性遺伝子の発現を調節し、様々な組織での蛋白質合成および配列に影響を及ぼすことである。

ナトリウムや水の貯留を促進する鉱質コルチコイドとしての作用機序は、グルココルチコイドほど詳細にされていないが、活性化鉱質コルチコイド受容体の核 DNA のホルモン結合部位 (HRE) への結合により転写が促進されることなど、基本的にグルココルチコイドと同様である。しかしおもな標的組織は腎臓の遠位尿細管および集合管、結腸、唾液腺、汗腺、海馬などに限られる¹⁾。

(2) 喘息治療薬としての作用機序 ◆重要と考えられている作用機序は次の通りである²⁾。

①炎症細胞の肺・気道内浸潤を抑制し、炎症細胞自体の遊走および活性化を抑制する³⁾。

②血管透過性を抑制する。

③気道分泌を抑制する。

④気道過敏性を抑制する⁴⁾。

⑤サイトカインの産生を抑制する⁵⁾。特に NF- κ B や AP-1 などの転写因子に強力に作用することで、強いサイトカイン抑制作用を示す。

⑥ β_2 刺激薬の作用を促進する。

⑦人の肥満細胞以外の細胞においてアラキドン酸の代謝を阻害し、ロイコトリエンおよびプロスタグランジンの産生を抑制する。

(2) 薬効 ◆ヒドロコルチゾン (コルチゾール) は生体に存在する。アルドステロンに比し、鉱質コルチコイド作用も弱いながら存在する。糖、蛋白質、脂質代謝等に影響を及ぼす¹⁾。

①抗ショック作用 ◆非ストレス時に分泌される 1 日に分泌されるヒドロコルチゾン量は 10 mg 程度であり、侵襲の大きな手術時には 75 ~ 150 mg に達する⁶⁾。

②抗炎症作用 ◆抗炎症作用は弱い。抗炎症作用の力価としてヒドロコルチゾン 20 mg は、プレドニゾン 5 mg、メチルプレドニゾン 4 mg、デキサメサゾン 0.75 mg と同等である。

③抗アレルギー作用、抗体産生の抑制

④副腎機能不全の補償作用

(3) 薬物動態 ◆生物学的半減期は 8 ~ 12 時間と合成ステロイド薬の中では短時間作用型である。

①血中濃度 ◆ヒドロコルチゾンコハク酸エステル製剤は体内でヒドロコルチゾンに変換される。喘息児 10 例を対象とし、ヒドロコルチゾンコハク酸エステル (ヒドロコルチゾンとして 5 mg/kg) を 1 回静注したところ、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルは投与後 5 分で最高血中濃度 26.36 mg/L に達し、半減期 5.38 分でヒドロコルチゾンに変換された。ヒドロコルチゾンとして 1 回 1 mg/kg 筋注後の血中濃度は 30 ~ 60 分で最高値となる。

②排泄 ◆主としてグルクロン酸抱合で尿中に排泄される。

2) 適応

(1) 気管支喘息 ◆ヒドロコルチゾンは、喘息発作治療薬 (reliever) として用いられ、長期管理薬 (controller) の適応はない²⁾。

①成人 ◆日本アレルギー学会 喘息予防・管理ガイドライン 2006 (JGL2006) による、成人気管支喘息症例に対するステロイド薬の全身投与の適応は次の通りである²⁾。

a) 気管支拡張薬の効果が失われた増悪例

b) 中等度以上の発作 (中発作) ◆中等度の発作とは、呼吸困難で苦しくて横になれない、動作はかなり困難でかろうじて歩ける。気管支拡張薬投与後の検査値が、ピークフロー (PEF) 50 ~ 80%, PaO₂ 60 mmHg 超, PaCO₂ 45 mmHg 未満, SpO₂ 91 ~ 95%。

c) ステロイド薬の全身投与を必要とする重症喘息発作の既往。

d) 入院を必要とする高度重症喘息発作の既往。

e) その他ハイリスクグループに属する症例 ◆厚生省免疫・アレルギー研究班作成、喘息予防・管理ガイドライン 2003²⁾ による、気管支喘息症例に対するステロイド薬の全身投与の適応に従って使用する (ハイリスクグループとは次のいずれかにあてはまるものである; ステロイド薬の全身投与中あるいは中止したばかりである、過去 1 年間に喘息発作による入院の既往がある、過去 1 年間に喘息発作により救急外来を受診している、喘息発作で気管挿管をされたことがある、精神障害を合併している、喘息の治療

計画に従わない、現在吸入ステロイド薬を使用していない、短時間作用性 β_2 刺激薬の過剰使用がある。

②小児(15歳以下)◆日本アレルギー学会・小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005(JPGL2005)による、小児気管支喘息症例に対するステロイド薬の全身投与の適応は次の通りである²⁾。

a)中発作以上で β_2 刺激薬吸入反復の初期治療の効果が十分でない場合

b)次の場合には中発作であっても初期治療から静脈内ステロイド薬の併用を考慮する；中等症持続型(ステップ3)以上の長期管理治療がなされている、過去1年間に喘息発作による入院の既往がある、意識障害を伴う喘息発作や発作治療のために気管挿管をされたことがある。

(2)急性循環不全(出血性ショック、外傷性ショック)およびショック様状態における救急

(3)内分泌疾患◆急性副腎皮質機能不全(副腎クリーゼ)、慢性副腎皮質機能不全(原発性、続発性、下垂体性、医原性)、ACTH単独欠損症、甲状腺中毒症(甲状腺クリーゼ)

(4)膠原病◆リウマチ熱、エリテマトーデス

(5)アレルギー性疾患◆気管支喘息、喘息発作重症状態、アナフィラキシーショック、薬物その他の化学物質によるアレルギー・中毒(薬疹、中毒疹を含む)、蕁麻疹など

(6)神経疾患◆脳脊髄炎、重症筋無力症、多発性硬化症、末梢神経炎など

(7)消化器疾患◆潰瘍性大腸炎など

(8)呼吸器疾患◆びまん性間質性肺炎(肺線維症)

(9)重症感染症

(10)低血糖

(11)消耗性疾患の全身状態改善

(12)外科手術関連

①副腎摘除、副腎皮質機能不全患者に対する補充療法

②外科的ショックおよび外科的ショック状態、敗血症性ショック状態⁷⁾

③術中気管支痙攣、侵襲後肺水腫、脳浮腫、輸血による副作用

3) 使用法

ヒドロコルチゾンとしての投与法は次の通りである。年齢、症状により用量は適宜増減する。また、ヒドロコルチゾン酢酸エステルは関節内・組織内注射用であり、静注はしない。

(1)気管支喘息

①成人◆ヒドロコルチゾンとして初回量200~500mgを緩徐に静注または点滴静注する。その後、症状に応じて、100~200mgを4~6時間ごとに緩徐に追加投与する。ただし、ステロイド薬の明らかな効果発現までの時間(4時間くらい)と安全性を考慮して、初回の投与には30分~1時間を目途にした点滴投与が推奨される²⁾。特に成人喘息の約10%にアスピリン喘息を合併し、その40~60%でコハク酸エステルによる発作誘発の可能性があるため、リン酸エステル型製剤を用いた方がよい²⁾。また最初のヒドロコルチゾン静注で症状が増悪する場合には、発作誘発例の可能性を考慮し、他のヒドロコルチゾン製剤または他のステロイド薬(デキサメタゾン、ベタメタゾン等)に変更する⁸⁾。ヒドロコルチゾンは鉍質コルチコイド作用を有するために、ナトリウム蓄積作用により浮腫を認めることがあるので、3日以上投与になる場合は他剤への変更が望ましい²⁾。

②小児◆中発作以上で2刺激薬吸入反復の初期治療の効果が十分でない場合、ヒドロコルチゾンとして5~7mg/kg(2~15歳)または5mg/kg(2歳未満)を緩徐に静注または点滴静注する。その後、症状に応じて、4~6時間ごとに緩徐に追加投与する。全身性ステロイド薬には通常即効性がなく、投与後に臨床効果が発現するまでに少なくとも4時間かかることを考慮して臨床効果を判断する必要がある。鉍質コルチコイド作用などの副作用を考慮し、使用は1カ月に3日間程度、1年間に数回程度を限度とする。欧米では、高用量の吸入ステロイド薬はすでに起こっている喘息発作に対する治療として賛否両論があり、本邦では発作時の治療法としての位置づけについての一定の見解はない²⁾。

(2)急性循環不全およびショック様状態における救急◆ヒドロコルチゾン1回250~1000mgを緩徐に静注または点滴静注する。効果がないときには適宜追加投与可能。投与量が500mgを超えるときには、静脈炎、血管痛が起こることがあり、少なくとも10分以上かけて投与することが望ましい。

(3)副腎皮質機能不全患者の術中・術後の補充療法◆投与量や投与方法についてコンセンサスは完全には得られていないが、過量投与は避け、手術侵襲に応じて投与量を調節する方向にある。次に例を示す。

①侵襲が小さな手術(鼠径ヘルニアなど)では、手術開始時に25mgを静注し、術後は術前のステロイド投与を即刻開始する。

②侵襲が中等度(開腹による胆嚢摘出術など)では手術日1日量75mg(8時間ごとに25mg静注)とし、術後1~2日で離脱する。

③侵襲が大きな手術(心臓大血管手術、食道癌手術、下垂体手術など)では最大150mg/日(50mgを8時間ごとに静注など)以下に留め、特に病態の悪化がない場合には術後2~3日で術前ステロイド療法に切り替える。このとき、経口摂取が可能となっていることが必要であり、また術前の経口ステロイド投与は手術当日も忘れてはならない^{6,9)}。

- (4) 敗血症性ショック◆輸液負荷および昇圧薬に反応しない場合には、ヒドロコルチゾン 200 mg/日を4回に分割して静注するか、最初に100 mgを静注し、以後1 mg/kg/hrを点滴静注する。病態が悪化しないなら最低7日間投与し、それ以後に減量し離脱を図る⁷⁾。 1
2
- (5) その他の静注、点滴静注、筋注◆50~100 mg、1日1~4回投与する。緊急時1回用量は100~200 mgとする。 3
- (6) 関節腔内注入◆5~25 mg、原則として投与間隔を2週間以上とする。 4
- (7) 軟組織内注入◆12.5~25 mg、原則として投与間隔を2週間以上とする。 5
- (8) 硬膜外注入◆12.5~50 mg、原則として投与間隔を2週間以上とする。 6
- (9) 脊髄腔内注入◆10~25 mg 投与する。 7
- (10) 腹腔内注入◆1回40 mg 投与する。 8
- (11) ネブライザー、鼻腔、喉頭・気管注入◆10~15 mg、1日1~3回投与する。 9
10

4) 注意点 11

(1) 基本的注意点 12

- ①投与により、感染症誘発、続発性副腎皮質機能不全、消化性潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用があらわれることがある。慎重に適応を選び、投与中には副作用の出現に注意する。 13
14
- ②連用後、急な投与中止で離脱症状(発熱、頭痛、脱力感、筋肉痛、ショックなど)があらわれることがある。投与を中止する場合、徐々に減量するなど慎重に行い、症状があらわれた場合には、直ちに再投与または増量する。 15
16
- ③免疫抑制が生じる量の副腎皮質ホルモン薬の投与を受けている患者では、生ワクチンまたは弱毒生ワクチンを接種しない。特に投与中に水痘、麻疹に感染すると致命的な経過をたどることがある。 17
18
- ④気管支喘息患者の喘息発作を悪化させることがある。 19
- ⑤眼科領域での使用では、原則として2週間以上の長期投与は避ける。 20
- ⑥相互作用◆併用する場合、用量について注意する。 21
- a) バルビツール酸誘導体併用では酵素(CYP)誘導によりヒドロコルチゾン代謝が促進され、効果が減弱することがある。 22
- b) 抗凝固薬の作用を増強または減弱させるので、抗凝固薬の投与量の調節を要する。 23
- c) カリウム排泄性利尿薬との併用で、カリウム排泄作用を増強させ、低カリウム血症が起こることがある。 24
- d) 非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)との併用で消化管出血の危険性がある。 25
- e) サリチル酸誘導体の代謝・排泄を促進するので、ヒドロコルチゾンの急激な減量または中止によりサリチル酸誘導体濃度が上昇しサリチル酸中毒を起こすことがある。 26
27
- f) 非脱分極性筋弛緩薬との短期間の併用でもミオパチー、四肢麻痺が生ずることがある。 28
- g) ジゴキシン投与時には、ヒドロコルチゾンによりカリウム排泄作用が増強し、低カリウム血症によりジゴキシンの作用増強、中毒の可能性がある。 29
30
- h) 経口血糖降下薬、インスリン製剤の作用を減弱させ、血糖値上昇をもたらす。 31
- i) シクロスポリンとの併用では相互に代謝が阻害され、シクロスポリンの血中濃度が上昇し、痙攣等を生じる。 32
- j) エリスロマイシンにより、ヒドロコルチゾンの代謝が障害され、ヒドロコルチゾンの作用が増強することがある。 33

(2) 禁忌 34

①原則禁忌 35

- a) 有効な抗菌薬が存在しない感染症、全身の真菌症患者 36
- b) 急性心筋梗塞を起こした患者(ヒドロコルチゾンにより心破裂を起こしたとの報告あり) 37

②慎重投与 38

- a) 消化性潰瘍、憩室炎の患者 39
- b) 糖尿病患者 40
- c) 感染症患者 41
- d) 結核性疾患の患者 42
- e) 単純疱疹性角膜炎の患者 43
- f) 骨粗鬆症の患者 44
- g) 精神病の患者 45
- h) 後嚢白内障、緑内障の患者 46
- i) 腎不全、高血圧、鬱血性心不全の患者 47
- j) 電解質異常の患者 48
- k) 甲状腺機能低下、肝硬変の患者 49
- l) 脂肪肝、脂肪塞栓症の患者 50
- m) 血栓症の患者 51

| | |
|---|----------|
| n)重症筋無力症の患者 | 1 |
| o)気管支喘息の患者 | 2 |
| p)術後早期の内臓手術の患者 | 3 |
| q)潰瘍性大腸炎の患者 | 4 |
| (3) 副作用 | 5 |
| ①重大な副作用 | 6 |
| a) アナフィラキシー様症状, 喘息発作増悪 | 7 |
| b) 感染症誘発, 感染症の増悪◆特に, 水痘または麻疹に感染すると, 致命的な経過をたどることがある. | 8 |
| c) 続発性副腎皮質機能不全, 糖尿病 | 9 |
| d) 骨粗鬆症, 骨頭無菌性壊死 | 10 |
| e) 胃腸穿孔, 消化管出血, 消化性潰瘍 | 11 |
| f) ミオパチー | 12 |
| g) 血栓症 | 13 |
| h) 頭蓋内亢進症, 痙攣 | 14 |
| i) 精神変調, 鬱病 | 15 |
| j) 糖尿病 | 16 |
| k) 緑内障, 後嚢白内障 | 17 |
| l) 気管支喘息 | 18 |
| m) 心破裂 | 19 |
| n) 鬱血性心不全 | 20 |
| ②その他の副作用 | 21 |
| a) 内分泌◆月経異常, クッシング様症状 | 22 |
| b) 消化器◆膵炎, 下痢, 嘔気・嘔吐, 胃痛, 腹部膨満感, 食欲異常 | 23 |
| c) 循環器◆血圧上昇, 血圧下降, 徐脈 | 24 |
| d) 精神神経症状◆多幸症, 不眠, 頭痛, 眩暈 | 25 |
| e) 体液・電解質◆浮腫, ナトリウム貯留, 低カリウム性アルカローシス | 26 |
| f) 肝臓◆AST 上昇, ALT 上昇, ALP 上昇, 脂肪肝 | 27 |
| g) 血液◆白血球増多 | 28 |
| h) 皮膚◆創傷治癒障害, 点状出血, 紅斑 | 29 |
| (4) 高齢者◆高齢者への長期投与は, 感染症の誘発, 糖尿病, 骨粗鬆症, 高血圧症, 後嚢白内障, 緑内障などの副作用があらわれやすいので慎重に投与する. | 30 31 |
| (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. 新生児に副腎不全を起こすことがある. また投与中には授乳を避ける. | 32 33 |
| (6) 小児◆発育抑制があらわれることがある. また長期投与で, 頭蓋内圧亢進症状があらわれることがある. 投与部位の萎縮を起こすことがあるため, 筋注, 皮内注射は極力避ける. | 34 35 |
| 5) 参考文献 | 36 37 |
| (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) | 38 39 |
| 1) Schimmer BP, Parker KL: Adrenocorticotrophic hormone; Adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG (eds); Goodman and Gilman's the Pharmacological basis of therapeutics, 10th ed. New York, McGraw-Hill 2001, pp1657-1677 (総説) | 40 41 |
| 2) 社団法人日本アレルギー学会, アレルギー疾患 診断・治療ガイドライン 2007, 喘息予防・管理ガイドライン 2006, 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005, 協和企画, 2007 (Ⅲ) | 42 43 |
| 3) American Thoracic Society: Immunology of asthma and rhinitis: pathogenic factors and therapeutic options. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1778-1787 (Ⅲ) | 44 |
| 4) Schleimer RP: Effects of glucocorticosteroids on inflammatory cells relevant to their therapeutic applications in asthma. Am Rev Respir Dis 1990; 141: s59-69 (Ⅲ) | 45 46 |
| 5) van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ et al: Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta-2-agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma. The Dutch Chronic Non-specific Lung Disease Study Group. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 547-554 (Ⅰ) | 47 48 |
| 6) Jung C, Inder WJ: Management of adrenal insufficiency during the stress of medical illness and surgery. Med J Aust 2008; 188: 409-413 (総説) | 49 50 |
| 7) Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al: Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency | 51 |

| | |
|--|----|
| in critically ill adult patients : Consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med 2008 ; 36 : 1937-1949 (総説) | 1 |
| | 2 |
| 8) Laurence PL : Allergic reactions to systemic glucocorticoids : a review. Ann Allergy 1985 ; 55 : 772-775 (総説) | 3 |
| 9) Salem M, Tanish RE, Bromberg J, et al : Perioperative glucocorticoid coverage. Ann Surg 1994 ; 219 : 416-425 (総説) | 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 |

プロカテロール塩酸塩水和物 procaterol hydrochloride hydrate (別名：塩酸プロカテロール)

1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆ β_2 アドレナリン受容体刺激薬は、G蛋白を活性化することによりアデニル酸シクラーゼの活性化を導き、cAMPを生成し、これがプロテインキナーゼ A を活性化させ、気管支平滑筋を弛緩させる¹⁾。
- (2) 薬効 ◆ 気管支の β_2 受容体に対して選択的に作用し、気管支を拡張させる。また、 β_2 刺激により肥満細胞からのヒスタミン遊離が抑制される。 β_1 受容体や他の臓器の β_2 受容体にも作用する。心臓の β_1 受容体の作用により頻脈、不整脈が発生し¹⁾、骨格筋の β_2 受容体への作用により振戦が発現する²⁾。代謝に対する作用として低カリウム血症が発生する。また、 β_2 刺激による抗インスリン作用、グリコーゲンの分解亢進によって高血糖をきたす場合がある²⁾。
- (3) 薬物動態 ◆ β_2 刺激薬は、イソプロテレノールを基本構造として開発されたが、カテコラミン分解酵素であるカテコール-O-メチル基転移酵素 (catechol-O-methyl transferase: COMT) やモノアミン酸化酵素 (monoamine oxidase: MAO) による分解を受けにくい構造をもつ。これらの薬物の作用時間は3~6時間であり、喘息の治療目的の β_2 刺激薬としては短時間作用性薬剤に分類される²⁾。腸管からの吸収もよく、経口投与も可能である。排泄は尿あるいは胆汁を介する。
吸入は、より少ない副作用で最大の気管支拡張作用をもつ点から最も好ましい投与経路である。吸入による最大の効果は投与後5~15分である。

2) 適応

気管支喘息、慢性気管支炎

3) 用法

投与経路として、吸入、定量噴霧、経口投与がある。麻酔前に投与する場合は定量噴霧式吸入器 (metered dose inhaler: MDI) で吸入させる。

- (1) 吸入法 ◆ 吸入液を1回30~54 μg 、ネブライザでエアロゾル化し、吸入させる。
麻酔中に吸入法によって投与する場合は、麻酔回路にネブライザを組み込み投与する³⁾。
- (2) 定量噴霧法 ◆ 吸入液を1回20 μg で2吸入、投与する。
麻酔中に定量噴霧法によって投与する場合は、市販されているスパーサーを気管チューブと麻酔回路の間に組み込み、MDIで噴霧吸入操作を行う³⁾。
- (3) 経口投与方法 ◆ 錠剤を1回50 μg 、1日1~2回、経口投与する。

4) 注意点

- (1) 基本的注意点 ◆ 一般に、短時間作用型 β 刺激薬の適応は喘息発作時に用いられる。一方、長時間作用型は作用発現に時間を要するので、予防薬として用いられる。しかし、麻酔導入前の短時間作用型 β 刺激薬の吸入は有用であり、喘息の予防法として用いてよい³⁾。
- (2) 慎重投与 ◆ 甲状腺機能亢進症、高血圧患者、心疾患患者、糖尿病患者では慎重な投与が必要である。特に心疾患患者では少量から投与することが望ましい。
- (3) 薬物相互作用 ◆ カテコラミン類の血管作動薬 (アドレナリン等) との併用では、不整脈、場合によっては心停止に至る可能性がある。キサンチン製剤により、低カリウム血症、頻脈・不整脈などを増強する。ステロイド薬、利尿剤にはカリウム排泄促進作用があり、血清カリウム低下を増強させる可能性がある。これらの症状がみられた場合は、減量または投薬を中止する。
- (4) 妊産婦、授乳婦 ◆ 類似薬のオルシプレナリンの動物実験で催奇形性 (口蓋裂) が報告されている⁴⁾。特に妊娠第1三半期 (妊娠3月まで) での投与は差し控える。ただし、母体の低酸素血症自体が胎児にとって危険であるので、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) Hoffman BB. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AC (eds), Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York, McGraw-Hill, 2001, pp215-268 (III)
- 2) 大塚義紀, 他: 第3世代交感神経刺激薬. *Medicina* 2002; 39: 158-160 (III)
- 3) 田代勝巳, 他: 気管支喘息発作中の患者の麻酔. 岩崎 寛 編: 麻酔科診療プラクティス 8 よくある術前合併症の評価と麻酔計画, 文光堂, 東京, 2002, pp50-51 (III)

| | |
|--|----|
| 4) Iida H, Kast A, Tsunenari Y, et al : Corticosterone induction of cleft palate in mice dosed with orciprenaline sulfate. Teratology 1988 ; 38 : 15-27 (動物実験) | 1 |
| | 2 |
| | 3 |
| | 4 |
| | 5 |
| | 6 |
| | 7 |
| | 8 |
| | 9 |
| | 10 |
| | 11 |
| | 12 |
| | 13 |
| | 14 |
| | 15 |
| | 16 |
| | 17 |
| | 18 |
| | 19 |
| | 20 |
| | 21 |
| | 22 |
| | 23 |
| | 24 |
| | 25 |
| | 26 |
| | 27 |
| | 28 |
| | 29 |
| | 30 |
| | 31 |
| | 32 |
| | 33 |
| | 34 |
| | 35 |
| | 36 |
| | 37 |
| | 38 |
| | 39 |
| | 40 |
| | 41 |
| | 42 |
| | 43 |
| | 44 |
| | 45 |
| | 46 |
| | 47 |
| | 48 |
| | 49 |
| | 50 |
| | 51 |

ベクロメタゾンプロピオン酸エステル beclometasone dipropionate (別名：プロピオン酸ベクロメタゾン)

ベクロメタゾンプロピオン酸エステルは喘息の長期管理薬(コントローラー)として吸入薬として使用される。長期管理薬として用いるステロイド薬は吸入薬が基本であり、経口薬は吸入ステロイド薬を最大限に使用しても管理ができない場合に初めて選択される¹⁾。

1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆コルチコステロイドの一般的機序としては、標的組織の特異的受容体と結合しコルチコステロイド反応性遺伝子の発現を調節し、様々な組織での蛋白質合成および配列に影響を及ぼすことである。

ナトリウムや水の貯留を促進する鉱質コルチコイドとしての作用機序は、グルココルチコイドほど詳細にされていないが、活性化鉱質コルチコイド受容体の核 DNA のホルモン結合部位 (HRE) への結合により転写が促進されることなど、基本的にグルココルチコイドと同様である。しかしおもな標的組織は腎臓の遠位尿管および集合管、結腸、唾液腺、汗腺、海馬などに限られる²⁾。

ステロイドの吸入療法は、約 1 カ月程度から喘息に伴う気道炎症を著明に軽減し³⁾、さらに長期に使用することで気道の過敏性を低下させ⁴⁾、気道壁のリモデリングを抑制する¹⁾。

(2) 薬効

① 抗炎症作用 ◆局所投与時 (Mckenzie 変法) には、ヒト正常皮膚血管収縮作用において、ヒドロコルチゾンの約 5000 倍、デキサメタゾンの約 600 倍の局所抗炎症活性を示す。

② 気道抵抗増大に及ぼす影響 ◆卵白アルブミン感作モルモットにおいて抗原吸入により誘発される気道抵抗増大を抑制する。

③ 全身性ステロイド作用 ◆ラットを用いて視床下部-下垂体-副腎 (HPA) 系機能に及ぼす作用ならびに胸腺萎縮作用をデキサメタゾンと比較したところ、吸入、皮下注および静注いずれの投与経路においても HPA 系機能抑制または胸腺萎縮作用はデキサメタゾンより弱い。

④ 副腎機能に及ぼす影響 ◆健康成人男性または鼻アレルギー合併成人喘息患者 (男・女) に 800 μg/日を 4 週間連日経鼻吸入あるいは経口・経鼻同時吸入しても、HPA 系機能に抑制は認められない。

また、健康成人男性 (外国人) に 200~2000 μg/日を 2 日間経口吸入したとき、高用量で HPA 系機能抑制の傾向が、健康成人男性 (外国人) に 1000~8000 μg/日で 6 週間経鼻吸入したとき 8000 μg/日吸入時に HPA 系機能抑制が認められたとの報告がある。

(3) 薬物動態 ◆吸入ステロイドの全身への吸収は、きわめて少量である。健康成人に、800 μg/日経鼻吸入または 400 μg/日経鼻・経口同時吸入 (1 日総量 800 μg) でそれぞれ 4 週間連日投与したとき、いずれも全身吸収はきわめて少なく、尿中排泄はほとんど認められない。アレルギー性鼻炎を合併した気管支喘息患者に 400 μg/日経鼻・経口同時吸入 (1 日総量 800 μg) で 4 週間連日投与したとき、全身吸収はきわめて少ない。

2) 適応

次の気管支喘息患者が適応となる。

(1) 全身性ステロイド薬依存の患者におけるステロイド薬の減量または離脱

(2) ステロイド薬以外では治療効果が十分得られない患者

吸入ステロイド薬は、軽症持続型 (ステップ 2) 以上の気管支喘息症例に対する長期管理薬の第 1 選択薬である¹⁾。吸入ステロイド薬は、ベクロメタゾンプロピオン酸エステルとフルチカゾンプロピオン酸エステル、ブデソニド、シクレソニド (成人のみ) との選択になる。

3) 使用法

吸入ステロイドの吸入器には、エアゾルの発生法から分類すると、加圧式ガスによる定流量噴霧吸入器 (pMDI) と、自己の吸気によるドライパウダー吸入器 (DPI) がある。2007 年現在では pMDI は全て代替フロンガス (HFA) を基剤にしている³⁾。

また気道リモデリングが生じている難治性喘息症例などでは、気道内径が一樣ではなく、末梢気道に吸入薬が入りにくい状態が生じていると考えられる。肺内沈着率を向上するため、吸入粒子が小さいステロイド吸入製剤を選択することが推奨されている⁵⁾。

現在本邦で使用されているベクロメタゾンプロピオン酸エステルの吸入器は pMDI のみであり、次の重症度 (ステップ) における 1 日投与量に従い噴霧吸入する¹⁾。症状変化による適宜増減 (ステップアップ、ステップダウン) の方法については文献 1 を参照。

(1) 成人 (1 日量) ◆軽症間欠型 (ステップ 1) 100 μg, 軽症持続型 (ステップ 2) 100~200 μg, 中等症持続型 (ステップ 3) 200~400 μg, 重症持続型 (ステップ 4) 400~800 μg. 各重症度 (ステップ) の基準は文献 1 を参照。

(2) 小児 (1 日量) ◆重症度 (ステップ) については文献 1 を参照。

① 乳児 ◆軽症持続型 (ステップ 2) において抗アレルギー薬による基本治療についての追加治療 50 μg, 中等症持続型 (ステップ 3) の基本治療 100 μg, 重症持続型 (ステップ 4) の基本治療 150~200 μg

- ②幼児(2~5歳)◆軽症持続型(ステップ2)以上の基本治療の1つとして、軽症持続型 50~100 μg, 中等症持続型 100~150 μg, 重症持続型 150~300 μg
- ③年長児(6~15歳)◆軽症持続型(ステップ2)以上の基本治療の1つとして、軽症持続型 100 μg, 中等症持続型 100~200 μg, 重症持続型 200~400 μg.
- いずれも、全身への影響を最小限にするため、スプレー(乳児ではマスク付き吸入補助具)を使用すること³⁾や、うがいをすることが推奨されている¹⁾.

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①すでに起こっている発作を速やかに軽減する薬物ではないので、毎日規則正しく使用する。
- ②喘息発作重積状態または喘息の急激な悪化状態のときには基本的に使用しない。
- ③気管支粘液の分泌が著しい症例では、肺内での作用を確実にするため、吸入前に分泌減少するまで他の薬物を使用するとよい。
- ④使用中に喘息の悪化が認められる場合には、気管支拡張薬あるいはステロイド薬の全身投与を短期間併用して、症状の推移をみて併用薬物をコントロールする。ステロイド薬の全身投与量の減量は、吸入開始後症状の安定をみて徐々に行う。

(2) 禁忌

- ①有効な抗菌薬の存在しない感染症、真菌症◆症状を増悪することがある。
- ②投与薬物の成分に対する、過敏症の既往歴
(原則禁忌)
- ①結核性疾患、呼吸器感染症◆症状を増悪することがある。
- ②高血圧◆血圧上昇を起こすことがある。

- (3) 副作用◆吸入ステロイド薬の副作用は、他のステロイド薬に比べ、きわめて少ない。局所の副作用として口腔・咽頭カンジダ症や嗄声、眼への影響として白内障や緑内障、皮膚への影響、視床下部・下垂体・副腎機能の抑制、骨への影響(骨粗鬆症)があげられる⁶⁾。副腎機能への影響は、通常量の使用ではおおむね許容範囲にあるとする報告がある一方で、高用量を使用した場合に、きわめて少数例ではあるが急性副腎不全が報告されており注意が必要である¹⁾。

- (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、状態を観察しながら慎重に投与する。

- (5) 妊婦◆妊婦または妊娠の可能性がある婦人には、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する。マウスで催奇形作用が報告されている。

- (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されていない(使用経験がない)。

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) 社団法人日本アレルギー学会，アレルギー疾患 診断・治療ガイドライン 2007，喘息予防・管理ガイドライン 2006，小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005，2007，協和企画(Ⅲ)。
- 2) Schimmer BP, Parker KL : Adrenocorticotrophic hormone ; Adrenocortical steroids and their synthetic analogs ; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG (eds) ; Goodman and Gilman's the Pharmacological basis of therapeutics, 10th ed. New York, McGraw-Hill 2001, pp1657-1677
- 3) National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute : Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2002. NIH Publication : NO 02-3659 Full Report updated 2002 (Ⅲ)
- 4) van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, et al : Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta-2-agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma. The Dutch Chronic Non-specific Lung Disease Study Group. Am Rev Respir Dis 1992 ; 146 : 547-554 (I)
- 5) 田中裕土 : 成人喘息の長期管理. アレルギーの臨床 2003 ; 23 : 358-364 (Ⅲ)
- 6) Lipworth BJ : Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy : A systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 1999 ; 159 : 941-955 (Ⅲ)

メチルプレドニゾン methylprednisolone

メチルプレドニゾン酢酸エステル methylprednisolone acetate

(別名：酢酸メチルプレドニゾン)

メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム methylprednisolone sodium succinate

(別名：コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム)

●XII その他 4. ステロイドの「メチルプレドニゾン」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆コルチコステロイドの一般的機序としては、標的組織の特異的受容体蛋白質と結合し、コルチコステロイド反応性遺伝子の発現を調節し、様々な組織での蛋白質合成のレベルおよび配列に影響を及ぼすことである。

グルココルチコイド作用のうち抗炎症作用機序は、複数の機構が考えられており、アラキドン酸代謝物・サイトカイン産生抑制、接着分子発現抑制、抗体および急性期蛋白産生抑制、炎症細胞産生機能分子(プロテアーゼ、一酸化窒素、スーパーオキシド)への作用、炎症細胞の(アポトーシスによる)崩壊促進などが含まれる。

また、抗ショック作用の機序としては、リソゾーム膜の安定化、膜透過性亢進の抑制、心筋抑制因子(MDF)の増加抑制などが考えられている。

(2) 喘息治療薬としての作用機序 ◆重要と考えられている作用機序は次の通りである¹⁾。

- ①炎症細胞の肺・気道内浸潤を抑制し、炎症細胞自体の遊走および活性化を抑制する²⁾。
- ②血管透過性を抑制する。
- ③気道分泌を抑制する。
- ④気道過敏性を抑制する³⁾。
- ⑤サイトカインの産生を抑制する⁴⁾。特にNF- κ BやAP-1などの転写因子に強力に作用することで、強いサイトカイン抑制作用を示す。
- ⑥ β_2 刺激薬の作用を促進する。
- ⑦ヒトの肥満細胞以外の細胞においてアラキドン酸の代謝を阻害し、ロイコトリエンおよびプロスタグランジンの産生を抑制する。

(3) 薬効

- ①抗喘息作用 ◆炎症メディエータ産生抑制、炎症性サイトカイン・ケモカイン産生抑制⁴⁾、血管透過性亢進抑制、炎症細胞の気管・肺への浸潤抑制²⁾、 β 受容体感受性低下抑制、気道における粘液分泌抑制が認められている。
- ②抗炎症作用 ◆抗炎症作用は強力であり、抗炎症作用としての力価は、ヒドロコルチゾン(コルチゾール)の5倍である。ヒドロコルチゾン20mgは、プレドニゾン5mg、メチルプレドニゾン4mg、デキサメサゾン0.75mgと同等である。逆にナトリウム貯留(鉍質コルチコイド)作用はヒドロコルチゾンの1/2と弱い。
- ③抗ショック作用 ◆リソゾーム膜の安定化、膜透過性亢進の抑制、心筋抑制因子の増加抑制が認められている。
- ④抗アレルギー作用、抗体産生の抑制
- ⑤急性脊髄損傷に対する改善効果 ◆運動障害および感覚障害の改善、脊髄血流量低下の抑制、エネルギー代謝の改善、脂質過酸化の抑制が認められている。

(4) 薬物動態

- ①血中濃度 ◆健康成人に、メチルプレドニゾンとして500mgを静注した結果、定常状態において、血漿中メチルプレドニゾンのAUCは $11.3 \pm 1.2 \mu\text{g/mL}$ (平均値 \pm 標準偏差)、消失速度定数は $0.33 \pm 0.02/\text{hr}$ (半減期:2.1/hr)であった⁵⁾。また、メチルプレドニゾンとして10~3,000mgの投与量の範囲において、血漿中メチルプレドニゾンのAUCは投与量に比例して増加した。生物学的半減期は12~36時間である⁶⁾。
- ②分布 ◆ラットに³H-メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム(メチルプレドニゾンとして30mg/kg)を静注したとき、5分後にはほとんどの組織に放射能の分布がみられ、投与後24時間には、各組織内濃度は速やかに減少した。
- ③代謝 ◆一般にステロイド骨格の6 β 水酸化反応は、肝代謝酵素チトクロームP450 3A4(CYP3A4)により触媒され、6 β 水酸化体が主要代謝産物であった。
- ④排泄 ◆ラットにおいて、メチルプレドニゾンとして30mg/kgを静注したとき、24時間後に尿中へ14.3%、糞中へ67.2%が排泄された。また乳汁移行が認められた。

2) 適応

(1) 気管支喘息

- ①成人 ◆日本アレルギー学会 喘息予防・管理ガイドライン2006(JGL2006)による、成人気管支喘息症例に対するステロイド薬の全身投与の適応は次の通りである¹⁾。

a) 気管支拡張薬の効果が失われた増悪例

- b) 中等度以上の発作(中発作)◆中等度の発作とは、呼吸困難で苦しんで横になれない、動作はかなり困難でろうじて歩ける、気管支拡張薬投与後の検査値が、ピークフロー(PEF) 50~80%、PaO₂ 60 mmHg 超、PaCO₂ 45 mmHg 未満、SpO₂ 91~95%。 1
2
- c) ステロイド薬の全身投与を必要とする重症喘息発作の既往。 3
- d) 入院を必要とする高度重症喘息発作の既往。 4
- e) その他ハイリスクグループに属する症例◆厚生省免疫・アレルギー研究班作成、喘息予防・管理ガイドライン 2003¹⁾による、気管支喘息症例に対するステロイド薬の全身投与の適応に従って使用する(ハイリスクグループとは次のいずれかにあてはまるものである；ステロイド薬の全身投与中あるいは中止したばかりである、過去1年間に喘息発作による入院の既往がある、過去1年間に喘息発作により救急外来を受診している、喘息発作で気管挿管をされたことがある、精神障害を合併している、喘息の治療計画に従わない、現在吸入ステロイド薬を使用していない、短時間作用性β₂刺激薬の過剰使用がある。) 5
6
7
8
9
- ②小児(15歳以下)◆日本アレルギー学会・小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005 (JPGL2005)による、小児気管支喘息症例に対するステロイド薬の全身投与の適応は次の通りである¹⁾。 10
11
- a) 中発作以上でβ₂刺激薬吸入反復の初期治療の効果が十分でない場合 12
- b) 次の場合には中発作であっても初期治療から静脈内ステロイド薬の併用を考慮する；中等症持続型(ステップ3)以上の長期管理治療がなされている、過去1年間に喘息発作による入院の既往がある、意識障害を伴う喘息発作や発作治療のために気管挿管をされたことがある。 13
14
15
- (2) 急性循環不全(出血性ショック、敗血症性ショック) 16
- (3) 腎臓移植に伴う免疫反応の抑制 17
- (4) 受傷後8時間以内の急性脊髄損傷患者(運動機能障害および感覚機能障害を有する場合)における神経機能障害の改善 18
- (5) 再発または難治性悪性リンパ腫 19
- (6) 重症急性呼吸窮迫症候群(ARDS, PaO₂/F_iO₂ 比 < 200)⁷⁾◆本邦において保険適応外である。 20
- (7) 各種疾患に対するステロイドパルス療法⁸⁾◆本邦において保険適応外である。 21
22
- ### 3) 使用法 23
- (1) 気管支喘息 24
- ①成人◆メチルプレドニゾンとして初回量 40~125 mg を緩徐に静注または点滴静注する。その後、症状に応じて、40~80 mg を4~6時間ごとに緩徐に追加投与する。ただし、ステロイド薬の明らかな効果発現までの時間(4時間くらい)と安全性を考慮して、初回の投与には30分~1時間を目途にした点滴投与が推奨される⁵⁾。成人喘息の約10%にアスピリン喘息を合併し、その40~60%でコハク酸エステルによる発作誘発の可能性があるため、酢酸エステル型製剤を用いた方がよい¹⁾。 25
26
27
28
- ②小児 29
- a) 2~15歳では、メチルプレドニゾンとして1.0~1.5 mg/kg を緩徐に静注または点滴静注する。その後、症状に応じて、1.0~1.5 mg/kg を4~6時間ごとに緩徐に追加投与する⁵⁾。 30
31
- b) 2歳未満の小児では、メチルプレドニゾンとして0.5~1.0 mg/kg を緩徐に静注または点滴静注する。追加投与は同量を6~12時間ごとに行う。 32
33
- 全身性ステロイド薬には通常即効性がなく、投与後に臨床効果が発現するまでに少なくとも4時間かかることを考慮して臨床効果を判断する必要がある。鉍質コルチコイド作用などの副作用を考慮し、使用は1カ月3日間程度、1年間に数回程度を限度とする。欧米では、高用量の吸入ステロイド薬はすでに起こっている喘息発作に対する治療として賛否両論があり、本邦では発作時の治療法としての位置づけについての一定の見解はない¹⁾。 34
35
36
37
- (2) 急性循環不全 38
- ①出血性ショック◆1回125~2000 mg を緩徐に静注または点滴静注する。症状が改善しない場合、適宜追加投与する。 39
- ②敗血症性ショック◆通常、成人で1回1000 mg を緩徐に静注または点滴静注する。症状が改善しない場合、1000 mg を追加投与する。年齢、症状により適宜増減する。しかし大量投与は最近の American College of Critical Care Medicine の声明では推奨されていない⁷⁾。 40
41
42
- (3) 腎臓移植に伴う免疫反応の抑制◆通常、成人でメチルプレドニゾンとして1日40~1000 mg を緩徐に静注または点滴静注する。年齢、症状により適宜増減する。 43
44
- (4) 受傷後8時間以内の急性脊髄損傷患者(運動機能障害および感覚機能障害を有する場合)における神経機能障害の改善◆受傷後8時間以内に、メチルプレドニゾンとして30 mg/kg を15分かけて点滴静注し、その後45分間休薬し、5.4 mg/kg/hr を23時間点滴静注する。 45
46
47
- (5) 再発または難治性悪性リンパ腫◆メチルプレドニゾン 250~500 mg を1日1回5日間、緩徐に静注または点滴静注する。これを1コースとして、3~4週間繰り返す。 48
49
- (6) 重症急性呼吸窮迫症候群(ARDS)◆重症 ARDS の早期からメチルプレドニゾン 1 mg/kg/日を持続静注し、減量は14日以上経過した後、緩徐に行う(American College of Critical Care Medicine の推奨声明)⁷⁾。 50
51

(7) ステロイドパルス療法◆間質性肺炎の急性増悪期で大量（1g/日程度，小児では50mg/kg/日程度）を3日間程度投与する。しかしその効果についてはまだ確定されていない⁸⁾。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①投与により，感染誘発，循環器障害，続発性副腎皮質機能不全，消化性潰瘍，糖尿病，精神障害等の重篤な合併症を生ずる危険性がある。
- ②高用量を急速静注（500mg以上を10分未満で投与）することにより，心停止，循環虚脱，不整脈などがあらわれたとの報告があるので，これらの副作用の出現に十分注意の上，緩徐に投与する（250mgを超えるときには，少なくとも30分以上かけての投与が望ましい）。
- ③敗血症性ショックの場合は発生初期において，直ちに投与開始することが望ましく，効果が認められないときは投与を中止する。
- ④連用する場合，急な投与中止で離脱症状があらわれることがある。投与を中止する場合は，徐々に減量するなど慎重に行う。
- ⑤気管支喘息◆気管支喘息発作を悪化させることがある。特に薬物（アスピリン等），食物，添加物アレルギー患者では注意を要する。
- ⑥投与中に水痘や麻疹に感染すると致命的となることがあるので次の注意が必要である。
 - a) 投与前にこれらの感染の既往や予防接種の有無をチェックする。
 - b) これらの既往がない患者においては感染を極力防ぐよう十分留意する。
 - c) 本薬投与中には生ワクチンまたは弱毒ワクチンを接種しない。
- ⑦相互作用◆併用する場合，用量について注意する。
 - a) シクロスポリンとの併用で相互に代謝が阻害され，双方の血中濃度が上昇する。痙攣などの副作用が生じやすくなる。
 - b) エリスロマイシン，オレアンドマイシンリン酸塩，イトラコナゾール，ミコナゾール，キヌグリステチン，ダルホプリステチンは本薬の代謝酵素を阻害するため，本薬の作用が増強する。
 - c) ワルファリンなど抗凝固薬の作用を減弱させる可能性がある。
 - d) 非脱分極性筋弛緩薬との併用により機序不明だが，短期間で四肢麻痺，ミオパチーを生ずることがある。
 - e) 非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs）と併用で消化性潰瘍，消化管出血をきたすことがある。
 - f) フロセミドなどカリウム排泄性利尿薬との併用で，カリウム排泄作用の増強がある。
 - g) カリウム排泄の増強によりジゴキシンの作用が増強する。
 - h) アスピリンなどのサリチル酸誘導体の代謝・排泄を促進するので，本薬の急激な減量や中止によりサリチル酸中毒を起こすことがある。
 - i) フェノバルビタールなどのバルビツール誘導体では酵素（CYR）誘導が促進され，本薬の作用が減弱することがある。
 - j) 経口糖尿病剤では本薬による糖新生促進で，効果が減弱することがある。

(2) 禁忌

- ①本薬に対し過敏症の既往歴のある患者
- ②生ワクチンまたは弱毒生ワクチン投与
〈原則禁忌〉
- ①有効な抗菌剤の存在しない感染症，全身真菌症患者
- ②腎機能低下および慢性腎不全のある重症感染症患者（本薬の大量投与により死亡率を増加させたとの報告がある）
- ③急性心筋梗塞患者（心破裂の報告がある）

(3) 慎重投与

- ①消化性潰瘍，憩室炎，腸吻合術後早期の患者
- ②糖尿病患者
- ③感染症患者，特に結核性疾患患者
- ④骨粗鬆症患者
- ⑤精神病患者
- ⑥後囊白内障，緑内障の患者
- ⑦腎不全，高血圧，鬱血性心不全，電解質異常のある患者
- ⑧甲状腺機能低下症患者
- ⑨脂肪肝，脂肪塞栓症の患者
- ⑩血栓症患者
- ⑪重症筋無力症患者
- ⑫気管支喘息患者
- ⑬乳製品に対して過敏症のある患者
- ⑭潰瘍性大腸炎患者

| | |
|--|----|
| (4) 副作用 | 1 |
| ①重大な副作用 | 2 |
| a) アナフィラキシー様症状を伴うショック | 3 |
| b) 急速静注による心停止, 循環性虚脱, 不整脈 | 4 |
| c) 本薬増量とともに発現頻度が増加する感染症 | 5 |
| d) 続発性副腎皮質機能不全 | 6 |
| e) 骨粗鬆症, 骨頭無菌性壊死 | 7 |
| f) 胃腸穿孔, 消化管出血, 消化性潰瘍 | 8 |
| g) ミオパチー(非脱分極性筋弛緩薬との併用または重症筋無力症では短期間に生じることがある) | 9 |
| h) 心筋梗塞, 腸間膜動脈血栓症等の血栓症 | 10 |
| i) 頭蓋内圧亢進, 痙攣 | 11 |
| j) 精神変調, 鬱状態 | 12 |
| k) 糖尿病 | 13 |
| l) 眼圧亢進, 緑内障, 後嚢白内障, 中心性漿液性網脈絡膜症 | 14 |
| m) 気管支喘息 | 15 |
| n) 心破裂 | 16 |
| o) 膵炎 | 17 |
| p) 鬱血性心不全 | 18 |
| ②その他の副作用 | 19 |
| a) 心血管系◆血圧上昇, 血圧低下, 徐脈 | 20 |
| b) 消化器系◆嘔気・嘔吐 | 21 |
| c) 体液・内分泌・代謝系◆浮腫, ナトリウム貯留, 低カリウム性アルカローシス, クッシング症候群, 負の窒素バランス | 22 |
| d) 皮膚症状◆創傷治癒障害, 掻痒, 発疹, 紅斑, 発汗異常, 皮膚脆弱化 | 23 |
| e) 筋, 骨格◆筋力低下, 筋肉痛 | 24 |
| f) 精神症状◆多幸症, 不眠, 頭痛 | 25 |
| (5) 高齢者◆高齢者への長期投与は, 感染症の誘発, 糖尿病, 骨粗鬆症, 高血圧症などの副作用があらわれやすいので慎重に投与する。 | 26 |
| (6) 妊婦, 産婦, 授乳婦 | 27 |
| 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。 | 28 |
| ②本薬投与中は授乳を中止させる。 | 29 |
| (7) 小児 | 30 |
| ①発育抑制があらわれることがあるので, 観察を十分に行う。 | 31 |
| ②長期投与で, 頭蓋内圧亢進症状があらわれることがある。 | 32 |
| | 33 |
| 5) 参考文献 | 34 |
| (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) | 35 |
| 1) 社団法人日本アレルギー学会, アレルギー疾患 診断・治療ガイドライン 2007, 喘息予防・管理ガイドライン 2006, 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005, 協和企画, 2007 (III) | 37 |
| 2) Schleimer RP: Effects of glucocorticosteroids on inflammatory cells relevant to their therapeutic applications in asthma. Am Rev Respir Dis 1990; 141: s59-69 (III) | 38 |
| 3) van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ et al: Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta-2-agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma. The Dutch Chronic Non-specific Lung Disease Study Group. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 547-554 (I) | 40 |
| 4) Schwiebert LM, Beck LA, Stellatto C et al: Glucocorticosteroid inhibition of cytokine production: relevance to antiallergic actions. J Allergy Clin Immunol 1996; 97: 143-152 (III) | 42 |
| 5) Ferry JJ, Della-Coletta AA, Weber DJ, et al: Pilot study of the pharmacokinetics of methylprednisolone after single and multiple intravenous doses of methylprednisolone sodium succinate and methylprednisolone suleptanate to healthy volunteers. J Clin Pharmacol 1994; 34: 1109-1115 (I) | 44 |
| 6) Schimmer BP, Parker KL: Adrenocorticotrophic hormone; Adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG (eds); Goodman and Gilman's the Pharmacological basis of therapeutics, 10th ed. New York, McGraw-Hill 2001, pp1657-1677 (III) | 46 |
| 7) Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al: Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: Consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med 2008; 36: 1937-1949 (III) | 49 |
| 8) Hyzy R, Huang S, Myers J: Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2007; 132: 1652-1658 (III) | 51 |

インスリン insulin

1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆インスリンは、膵臓のβ細胞でプロインスリンという単鎖の前駆物質から合成・分泌されるホルモンで、21 アミノ酸残基からなるA鎖と30アミノ酸残基からなるB鎖とが、3つのジスルフィド結合によって立体構造を形成している。標的細胞の表面には、インスリンと結合する一対のドメイン(αサブユニット)とその信号を細胞内に伝達する一対のドメイン(βサブユニット)からなるインスリン受容体がある。αサブユニットにインスリンが結合すると、βサブユニット内にあるチロシンキナーゼが活性化して、インスリン受容体基質(IRS1, IRS2)からリン酸化が始まる。この信号は、細胞内のさらに末梢の基質のリン酸化を介して様々なインスリンの代謝作用を引き起こす。

(2) 薬効

①糖の産生抑制 ◆グリコーゲン分解酵素であるグリコーゲンリン酸化酵素を阻害することによって、肝臓からの糖放出を直接抑制する。さらに、糖新生の前駆物質や遊離脂肪酸が肝臓に入るのを抑制したり、膵のα細胞のグルカゴン遺伝子の発現を抑制し、糖新生を抑制する。

②糖利用促進 ◆インスリンは骨格筋や脂肪組織による糖の吸収を高める。こうした組織では、糖が細胞膜を通過するため、糖輸送担体のうちのGLUT-4が関与している。GLUT-4は、通常細胞形質内にあるが、インスリン結合の信号により細胞膜に移動して、糖の細胞内への移動を促進する。さらにインスリンは脂肪や筋、肝細胞内で、グリコーゲン合成や、ヘキソキナーゼや6-ホスホフルクトキナーゼなどにより糖の分解を進める。

③脂肪代謝に及ぼす影響 ◆インスリンは、筋や脂肪組織内の網細血管の内皮細胞にあるリポ蛋白リパーゼを刺激する。リポ蛋白リパーゼは、血液中のリポ蛋白に含まれるトリグリセリドを加水分解することにより、食後増加しているカイロミクロンの処理を行う。加水分解で生じた脂肪酸は、筋肉や脂肪組織に取り込まれて、酸化を受けたり貯蔵されたりする。インスリンは、脂肪組織内ではリポ蛋白リパーゼを刺激するが、骨格筋内では同酵素を抑制する方向に働くため、結果としてトリグリセリドを筋肉から脂肪組織に移動させる作用がある。また、インスリンは脂肪細胞内で、遊離脂肪酸の再エステル化を促して、トリグリセリドを増やす。この反応は、脂肪細胞内への糖の輸送の増加とともに起こり、細胞内の解糖反応が進行する。解糖の結果増加したグリセロール-3-リン酸が脂肪酸の再エステル化に利用される。また、インスリンは、蛋白リン酸化酵素を活性化して、ホルモン感受性リパーゼを脱リン酸化して不活化するため、貯蔵されたトリグリセリドの分解を抑制する。さらに、インスリンは、インスリン感受性ホスホジエステラーゼを介して細胞内のcAMPを減少させる。その結果、ホルモン感受性リパーゼの活性化を担うcAMP依存性プロテインキナーゼを減少させることも、細胞内の中性脂肪分解抑制に寄与している。

④ケトン体代謝とインスリン ◆飢餓状態のように、低インスリン血症状態では、脂肪の動員が過剰に進行して、肝臓に遊離脂肪酸があふれる。その肝臓で、長鎖脂肪酸のβ酸化が十分に行われず、アセチル CoA からケトン体が合成される。ケトン体はアセト酢酸、β-ヒドロキシ酪酸、アセトンの総称で、肝臓外の、骨格筋、心筋、ときに脳でも燃料として利用される。インスリンは、脂肪分解抑制作用があるため肝臓への遊離脂肪酸の供給を減らし、ケトン体合成を抑制する。さらに、インスリンは、直接的に肝でのケトン体合成を抑制する作用も有する。

⑤蛋白代謝との関係 ◆インスリンは、肝細胞や骨格筋、線維芽細胞へアミノ酸を移動させて、蛋白合成を促進する。また、蛋白の分解を抑制する。またインスリンは、糖新生を抑制することによって、アミノ酸を蛋白合成の基質として反応させるため、間接的にも蛋白合成促進作用がある。

⑥その他の作用 ◆インスリンは、代謝に関わる作用以外にも、いくつかの生理的な作用を有する。黄体ホルモンの遊離や卵巣の黄体ホルモン受容体の増加による卵巣からのアンドロゲン分泌を促す作用、内皮細胞による一酸化窒素産生による血管拡張作用、血管平滑筋を刺激してプラスミノゲン活性化抑制因子1(PAI-1)を産生させることによる線溶の抑制、成長の制御、下部消化管や卵巣、乳腺などの悪性腫瘍への関与などが指摘されている。

(3) 薬物動態 ◆インスリンの作用発現時間と持続時間から、超速効型、速効型、中間型、混合型/二相性、持効型溶解インスリンなどに分類される(表)。超速効型インスリンアナログ製剤は、ヒトインスリンのアミノ酸組成の一部を遺伝工学的に組み替えて、血中への吸収を速やかにしたもので、食直前投与でも有効である。速効型ヒトインスリン製剤は、皮下注だけでなく、静注での使用が可能のため、糖尿病性ケトアシドーシスや、周術期、あるいは重症患者の血糖管理に広く使用されている。ほかに、リン酸緩衝液内にプロタミンと亜鉛を添加して作用時間を長くしたり、速効型と中間型の混合製剤、超速効型とそれにプロタミンを加えた二相性剤などがある(表)。

2) 適応

(1) (いわゆる)糖尿病治療薬として

①1型糖尿病 ◆インスリン療法の絶対適応。1型糖尿病では、強化インスリン療法を行うことによって、糖尿病性網膜症や腎症、神経障害を予防することが証明されている^{2,3)}。また虚血性心疾患、脳血管障害、末梢血管障害への進展も予防できる⁴⁾。

②2型糖尿病 ◆食事療法や運動療法、経口血糖降下薬を使用しても血糖の調節が不十分な場合にインスリン療法が適応となる。軽症例では、1日1回ないし2回の皮下注射でコントロールできるが、重症例では、やはり強化インシュリン療法が適応となる^{5,6)}。

表 インスリン製剤の作用時間¹⁾

| | 分類 | 一般名 | 作用発現 | 最大作用発現 (hr) | 作用持続 (hr) |
|-----------|--------------|---------------------------|-----------|-------------|-----------|
| インスリンアナログ | 超速効型 | インスリン アスパルト | 10~20 min | 1~3 | 3~5 |
| | | インスリン リスプロ | ≤ 15 min | 0.5~1.5 | 3~5 |
| | 中間型 | インスリン リスプロ | 0.5~1 hr | 2~6 | 18~24 |
| | 二相性 | インスリン アスパルト | 10~20 min | 1~4 | 約 24 |
| | 中間型 / 混合製剤 | インスリン リスプロ | ≤ 15 min | 0.5~6 | 18~24 |
| | | インスリン デテミル | 約 1 hr | 3~14 | 約 24 |
| ヒトインスリン | 速効型 / 中性溶解 | 生合成ヒト中性インスリン注射液 | 約 0.5hr | 1~3 | 約 8 |
| | | ヒトインスリン注射液 | 0.5~1 hr | 1~3 | 5~7 |
| | 中間型 / NPH 製剤 | 生合成ヒトイソフェンインスリン水性懸濁注射液 | 約 1.5 hr | 4~12 | 約 24 |
| | | ヒトイソフェンインスリン水性懸濁注射液 | 1~3 hr | 8~10 | 18~24 |
| | 中間型 / 混合製剤 | 生合成ヒト二相性イソフェンインスリン水性懸濁注射液 | 約 0.5 hr | 2~8 | 約 24 |
| | | ヒト二相性イソフェンインスリン水性懸濁注射液 | 0.5~1hr | 2~12 | 18~24 |

③糖尿病昏睡(糖尿病性ケトアシドーシス, 非ケトン性高浸透圧症候群) ◆糖尿病性ケトアシドーシスはインスリンの絶対的不足から起こる致死合併症である。多くの場合 1 型糖尿病で起こり, インスリン療法の中断, 敗血症, 妊娠, 外傷, 心筋梗塞などのストレスを契機に発症する⁷⁾。血糖値は 200 mg/dL 以下の場合もあれば, 1000 mg/dL を超える場合もある。非ケトン性高浸透圧症候群は, 2 型糖尿病に合併する重篤な病態で, ストレスや感染, 脳卒中, アルコールなどがきっかけとなり, 高血糖に伴う浸透圧利尿から, 高度の脱水状態を呈するが, ケトアシドーシスはない。ボーラスで 5~10 単位, その後 0.1~0.15 単位/kg/hr 程度の速攻型インスリンを使用して血糖を下げる。いずれの病態でも, 脱水の補正, 低カリウム血症, 低リン血症のような電解質異常の予防に努めるほか, 早すぎる血糖値の低下 (>100 mg/dL/hr) は, 細胞内外の浸透圧較差異常から精神神経症状を将来する危険(浸透圧脳症)があり留意する必要がある。

(2) 周術期の血糖調節 ◆侵襲の大きな手術の術中, 術後は, 糖尿病の有無に関わらず耐糖能が低下する。手術にたいしてアドレナリン, グルカゴン, コーチゾル, 成長ホルモンなど各種のホルモンやインターロイキン-6, 腫瘍壊死因子- α などのサイトカインが遊離される。これらは, インスリン耐性, 末梢の糖利用減少, インスリンの分泌障害, 脂肪分解, 蛋白分解などの糖代謝異常から高血糖をきたす。また, 2 型糖尿病患者が, 手術を契機に発症する場合もある。手術による耐糖能異常の出現は, 麻酔方法によっても異なり, 一般に, 硬膜外麻酔や脊髄も膜下麻酔は, 全身麻酔に比較して耐糖能が保たれる。

食餌療法だけで治療されている 2 型糖尿病の場合は, 血糖が目標範囲を大きく逸脱した場合に補助的にインスリンを使用するだけで済む場合が多い。経口糖尿病薬を使用されている場合, 手術当日の朝は, 経口糖尿病薬の内服を中止する必要がある。低血糖, 腎血流低下, 乳酸蓄積, 組織低酸素, 体液貯留による鬱血性心不全の増悪などの副作用を予防するためである。術前, 経口糖尿病薬で血糖のコントロールが良好な場合, 侵襲が大きくなればそれほど高血糖となることはないが, 頻回に血糖をチェックし, 必要に応じてインスリンを皮下ないし静注する。インスリンの皮下注は, 循環動態の変動で吸収の速度などが変化するため注意を要する。1 型糖尿病の患者や, インスリンで治療されている 2 型糖尿病患者が心臓大血管の手術や, 脳神経外科, 消化器外科の長時間手術を受ける場合は, 速効型ヒトインスリン製剤を静注しながら, 糖質を補給して低血糖を予防する必要がある。

(3) 重症患者の血糖調節 ◆重症患者においても, 各臓器不全や重症感染症, ショックなどから耐糖能異常をきたす例が少なくない。以前は, これらの耐糖能異常に対して 150~200 mg/dL 程度の血糖値を目標にスライディングスケールによるインスリンの皮下注ないし静注の管理がなされてきた。しかし, 2001 年に外科系の重症患者に対する強化インスリン療法が予後を改善する⁸⁾と報告されて以来, 重症患者の血糖調節は, 集中治療現場の一大関心事となった。この場合の強化インスリン療法の目標血糖値は 80~110 mg/dL で, 低血糖症状を早期発見することが不可能な, 鎮静下の患者に適応するには危険が大きく, 安定するまでは一時間に 1 回の血糖チェックを必要とする。その後, 内科系の重症患者には, それほど著明な効果がない⁹⁾ことや, もともと糖尿病を合併している患者においては益が少なく¹⁰⁾, 低血糖の合併が有意に増加してしまう¹¹⁾などの不都合が指摘され, 最近のガイドラインでは, 目標値を 180 mg/dL 未満に抑えることが推奨されている。

(4) 高カリウム血症 ◆インスリンにより糖が細胞内に取り込まれる際に, カリウムイオンが細胞外から細胞内に同時に取り込まれる。このことを利用して, 高カリウム血症の治療法として, 糖質とインスリンを同時に投与する治療法 (glucose-insulin 療法, GI 療法) がある。

(5) カルシウムチャネル拮抗薬中毒 ◆カルシウムチャネル拮抗薬の中毒の際, 心筋, 平滑筋, β 細胞の L 型カルシウムチャネルのブロックにより徐脈, 伝導障害, 末梢血管拡張, 低インスリン血症, 高血糖, 代謝性アシドーシス, ショックなどの症状を呈する。輸液, カルシウム製剤, カテコラミンなどが使用されてきたが, インスリンを持続投与しながら, 血糖を正常に保つべく, 必要に応じて糖質を補う高インスリン血症正常血糖療法が有効であるとの報告がある¹²⁾。

3) 使用法

糖尿病患者自身が、インスリンを注射する場合は、使い捨てのプレフィルド/キットタイプと、ペン型インスリン注入器にカートリッジを取り付けて使用するタイプとがある。主治医に指示された製品名のインスリンを、支持された注入単位（1～60 ないし 70 単位までダイアルで設定できる）を皮下注する。部位は、腹部、大腿、臀部、上腕背側などで、注射部位は、ローテーションする。四肢に比較して腹部は吸収が早い。吸収速度は、刺入深度が深いほど速まり、運動、局所マッサージなども吸収を早める。注入量は多いほど、吸収が早くなる。1日のインスリン注射の回数は使用するインスリン製剤により 2, 3, 4 回と異なる。

麻酔、集中治療領域で使用する場合は、患者の状態が安定していれば、速効型インスリンをスライディングスケールにより皮下注する。体液量、血圧、末梢循環などが不安定な術中や、重症患者の集中治療中は、皮下注による吸収量、吸収速度の変動が大きくなるため、静注が好まれる。血糖値をスライディングスケールにあてはめて速効型インスリンの持続静注量を調節する。当初の血糖値を 100 で割った値を unit/hr として開始量を設定する方法が知られている¹³⁾。例えば血糖値が 250 mg/dL であれば、 $250 \div 100 = 2.5$ から、開始量は速効型インスリン 2.5 単位/hr とし、1 時間後の血糖値をスライディングスケールにあてはめてインスリン投与量の調整を行う。また、1 型糖尿病などの場合、インスリンを使用しながら、低血糖、低カリウム血症を防止する目的で、あらかじめ糖質、インスリン、カリウムを混合して投与する (GIK 療法) 場合もあり、10%糖液 500 mL に塩化カリウム 10～20 mEq/L、速効型インスリン 10 単位 (糖 5 g にインスリン 1 単位の割合) を混合して 100 mL/hr 程度で点滴静注する。逆に、高カリウム血症に対して、GI 療法を行う場合は、この組成から塩化カリウムを除いて点滴静注を行う。

4) 注意点

(1) 基本的注意点 ◆ 1 型糖尿病や 2 型糖尿病患者の強化インスリン療法の有効性に関しては、すでに証明されているが、重症患者における強化インスリン療法の有効性については、その危険性も指摘され、目標血糖範囲が見直されつつある。麻酔中の血糖値の至適範囲に関するエビデンスはいまだにない。全身麻酔、筋弛緩薬使用者、鎮静薬使用下の患者にあっては、低血糖状態を患者の理学的所見から発見することはさきわめて困難である。インスリンを使用する場合は、頻回の血糖チェックが必須であることを忘れてはならない。

(2) 禁忌

① 低血糖状態の患者

② 本薬に対する過敏症状を呈したことのある患者

③ アレルギー反応 ◆ 以前は、ウシやブタの膵臓から抽出されたインスリン製剤を使用していたため、アレルギー反応を示す例が少なかった。現在ではその使用が禁止されており、遺伝子組替えのヒトインスリンないしアナログのみで、アレルギー反応は 2%未満と減少している。抗ヒスタミン剤やステロイドの使用で対処する。インスリン製剤に含まれる緩衝剤、等張化剤、持続化剤等に対するアレルギーの可能性があり、インスリン製剤を変更することも考慮する。

(3) 副作用 ◆ 厳密な血糖調節を目指すほど、低血糖の出現頻度が増す。生理的には、50 mg/dL を下まわると低血糖とされるが、70 mg/dL 未満で脱力感、冷汗、振戦などが出現し、60 mg/dL を下まわると頭痛、動悸、集中力低下などがあらわれる。30 mg/dL 以下になると、深昏睡、体温低下などをきたす。中枢神経症状が主体なのは、脳細胞が、エネルギー基質として糖質だけに依存しているからである。全身麻酔下、あるいは鎮静薬を使用している重症患者、意識障害のある患者では、こうした症状をとらえることが困難で、発見の遅れが危惧される。頻回に血糖チェックを行うほか、スライディングスケールの見誤りに気をつけ、栄養基質の補給の確認を怠らないようにする。治療は、50%糖液を 20～40 mL 静注する。再検査後の血糖も低値であれば、10%糖液の持続静注を開始し、意識障害が遷延するようであれば、脳浮腫や脳血管障害を評価するため CT を考慮する。

インスリンが、腎尿細管の Na/K ATPase を活性化して、Na の貯留によって、体内の水分量を増し、浮腫、血圧上昇をきたすことがある (インスリン浮腫)。塩分制限やループ利尿薬で対処する。

(4) 高齢者 ◆ インスリンや経口糖尿病薬を使用して血糖をコントロールしている高齢者では、重篤な低血糖が起きやすく、その症状も非典型的であることが多い。

(5) 妊婦 ◆ 妊娠前から糖尿病を合併する糖尿病合併妊娠と、妊娠してから糖尿病を発症する妊娠糖尿病とがある。前者の場合、妊娠前から、HbA_{1c} 7% 未満を目標に血糖を正常化して、計画妊娠することが先天奇形の予防上重要とされる。1 型糖尿病合併妊婦はもちろん、経口糖尿病薬による血糖コントロールをしている 2 型糖尿病の妊婦も、妊娠中は、インスリンに変更して血糖を調節する。妊娠糖尿病の場合も、血糖の調節が食餌療法で不良であれば、インスリンを開始する。目標血糖値は、空腹時 70～100 mg/dL、食後 1 時間 140 mg/dL、食後 2 時間で 120 mg/dL である。

(6) 小児 ◆ 小児においても、1 型糖尿病ではインスリンが必須であり、2 型糖尿病で、経口糖尿病薬によるコントロールが不良の場合にインスリンを使用することは成人と同様である。ただ、小児は成長を考慮して、年齢、身長に応じたカロリーを摂取させる点が、成人のカロリー制限を主体とした食餌療法と異なる。

5) 参考文献

(本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：I：ランダム化比較試験，II-a：非ランダム化比較試験，II-b：コ

- ホート研究または症例対照研究, II-c : 時系列研究または非対照実験研究, III : 権威者の意見, 記述疫学)
- 1) 岩田 実, 小林 正, 戸邊一之 : 5 インスリン製剤の種類と特徴, In : 堀田 饒 編, わかりやすいインスリン治療のベンチマーク, 東京, 医歯薬出版, 2008, pp76-85 2
 - 2) The Diabetes Control and Complications (DCCT) Trial Research Group : The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993 ; 329 : 977-986 (I) 3
 - 3) The Diabetes Control Complications Trial Research Group : The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Diabetologia 1998 ; 41 : 416-423 (I) 4
 - 4) Lawson ML, Gerstein HC, Tsui E, et al : Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes. A systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 1999 ; 22 Suppl 2 : B35-39 (I) 5
 - 5) United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998 ; 352 : 837-853 (I) 6
 - 6) United Kingdom Prospective Diabetes Study Group : United Kingdom Prospective Diabetes Study 24 : A 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. Ann Intern Med 1998 ; 128 : 165-175 (I) 7
 - 7) Lebovitz HE. Diabetic ketoacidosis. Lancet 1995 ; 345 : 767-772 (III) 8
 - 8) van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 2001 ; 345 : 1359-1367 (I) 9
 - 9) van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med 2006 ; 354 : 449-461 (I) 10
 - 10) van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units : benefit versus harm. Diabetes 2006 ; 55 : 3151-3159 (I) 11
 - 11) Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med 2008 ; 358 : 125-139 (I) 12
 - 12) Harris NS. Case 24-2006 -- A 40-year-old Wwoman with hypotension after an overdose of amlodipine. N Engl J Med 2006 ; 355 : 602-611 (症例報告) 13
 - 13) Smiley DD, Umpierrez GE. Perioperative glucose control in the diabetic or nondiabetic patient. South Med J 2006 ; 99 : 580-589 ; quiz 90-91. (III) 14

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

グルカゴン glucagon

1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆ 睪頭α細胞から分泌される29残基のアミノ酸からなるペプチドホルモンである。その作用は多岐にわたるが、主に、消化管運動の抑制、成長ホルモンの分泌促進、肝臓におけるグリコーゲン分解と糖新生、インスリン分泌促進、心臓における陽性変力・陽性変時作用などが挙げられる。心臓における陽性変力・陽性変時作用は、カテコラミンでは心筋細胞のβ受容体に結合することでアデニル酸シクラーゼを活性化し、細胞内cAMP濃度を上昇させることによるが、グルカゴンではβ受容体を介さずに細胞内cAMP濃度を上昇させる¹⁾。全身麻酔中、β遮断薬投与下におけるグルカゴン投与の昇圧効果が示されている^{2,3,4)}。

(2) 薬効

- ① 血糖上昇 ◆ 肝臓におけるグリコーゲン分解と糖新生を促進し、血糖を上昇させる。
- ② 消化管運動の抑制 ◆ 消化管の平滑筋に対する直接作用による。
- ③ 血糖低下 ◆ グルカゴン投与によるリバウンド現象、またはインスリン分泌促進作用による。
- ④ 血圧上昇 ◆ 心筋細胞内cAMP濃度の上昇による。

(3) 薬物動態 ◆ 筋注ではT_{max}は9分、T_{1/2}は16分であり、静注ではT_{max}は1分以内、T_{1/2}は3分と短い。

2) 適応

以下の(6)~(8)は適応外使用である。

- (1) 低血糖時の緊急処置
- (2) 消化管のX線および内視鏡検査の前処置
- (3) 成長ホルモン分泌機能試験
- (4) インスリノーマの診断(グルカゴン負荷試験)
- (5) 肝型糖原病の検査
- (6) アナフィラキシーショック患者の低血圧
- (7) β遮断薬中毒患者の低血圧および徐脈
- (8) カルシウム拮抗薬中毒患者の低血圧および徐脈

3) 用法

- (1) 低血糖時の緊急処置 ◆ 1国際単位(1mg)を1mLの注射用水に溶解し、筋注または静注する。
- (2) 消化管のX線および内視鏡検査の前処置 ◆ 0.5~1国際単位を筋注または静注する。
- (3) 成長ホルモン分泌機能試験 ◆ 1国際単位(小児では0.03国際単位/kg)を皮下注または筋注する。
- (4) インスリノーマの診断 ◆ 1国際単位を静注する。
- (5) 肝型糖原病の検査 ◆ 1国際単位を静注する(小児では0.03国際単位/kgを筋注する)。

以下の(6)~(8)に関しては、症例報告が散見されるが大規模な臨床研究はない。効果が不十分の際には、他の治療法も考慮に入れながら行う。

- (6) アナフィラキシーショック患者の低血圧^{5,6)} ◆ アドレナリン投与等の治療に対して抵抗性を示す場合には、選択肢の1つとしてあげられる。特に、β遮断薬投与患者には有効である可能性がある。1国際単位を約5分間隔で血圧をモニターしながら反復投与する。昇圧が得られたら0.3~0.9mg/hrで持続投与を開始。適宜投与量を調整する。持続投与の際には低血糖・高血糖・嘔気・低カリウム血症に留意する。
- (7) β遮断薬中毒患者の低血圧および徐脈^{7,8,9)}・(8) カルシウム拮抗薬中毒患者の低血圧および徐脈^{8,10)} ◆ 適切なカテコラミンやアトロピンの投与でも病態が改善しない場合には、治療の選択肢の1つとしてあげられる。ボラス投与の量に関しては報告により1~30国際単位と様々であるが、1国際単位の投与から反応をみながら調節していくことが望ましい。昇圧が得られたら持続投与を開始し、適宜投与量を調整する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ① 投与後に二次的低血糖をきたすことがあるため、経口または持続点滴による糖負荷を継続する必要がある。
- ② アルコール性低血糖、飢餓状態、副腎機能低下症、糖原病の一部では、本薬による血糖上昇の効果は低い。
- ③ 低血糖時には本薬投与により通常10~20分以内に血糖上昇効果を認めるが、症状改善が認められない場合には、グルカゴンの反復投与は避け、他の手段による血糖上昇を試みる。
- ④ ワルファリンカリウムの抗凝固作用が増強することがある。

- (2) 禁忌 1
- ①本剤に対する過敏症の既往のある患者 2
- ②褐色細胞腫の患者◆カテコラミンの遊離を刺激し、急激な血圧上昇をきたす可能性がある。 3
- (3) 副作用 4
- ①アナフィラキシーショック 5
- ②低血糖症状◆嘔気・嘔吐・冷汗・意識障害等が認められる(0.1~5%)。特に、プロプラノール塩酸塩等のβ遮断薬の併用は症状を遷延または覆い隠す可能性がある。 6
- (4) 高齢者◆心疾患を有する高齢者では、心筋の酸素消費量増加に伴い虚血症状の悪化が起こる可能性があるため、慎重に投与する。 8
- (5) 妊婦 9
- ①妊婦への安全性は確立していないため投与しないほうが望ましい。 10
- ②動物実験での胎仔の眼球位置異常が報告されている。 11
- (6) 小児◆低血糖症状が起こりやすいため、留意する。 12

5) 参考文献 13

(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) Friedmann N, Mayekar M, Wod JM : The effects of glucagon and epinephrine on two preparations of cardiac mitochondria. Life Sci 1980 ; 26 : 2093-2098 (動物実験) 16
- 2) Lucchesi BR : Cardiac actions of glucagon. Circ Res 1968 ; 22 : 777-787 (動物実験) 18
- 3) Katz RL, Hinds LL, Mills CJ : Ability of glucagon to produce cardiac stimulation without arrhythmias in halothane-anaesthetized animals. Br J Anaesth 1969 ; 41 : 574-577 (動物実験) 19
- 4) Love JN, Leasure JA, Mundt DJ, et al : A comparison of amrinone and glucagon therapy for cardiovascular depression associated with propranolol toxicity in a canine model. J Toxicol Clin Toxicol 1992 ; 30 : 399-412 (動物実験) 21
- 5) Brown AF : Anaphylactic shock : mechanisms and treatment. J Accid Emerg Med 1995 ; 12 : 89-100 (Ⅲ) 22
- 6) Thomas M, Crawford I : Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on beta-blockers. Emerg Med J 2005 ; 22 : 272-273 (Ⅲ) 23
- 7) Love JN, Howell JM : Glucagon therapy in the treatment of symptomatic bradycardia. Ann Emerg Med 1997 ; 29 : 181-183 (Ⅲ) 24
- 8) Love JN, Sachdeva DK, Bessman ES, et al : A potential role for glucagon in the treatment of drug-induced symptomatic bradycardia. Chest 1998 ; 114 : 323-326 (Ⅲ) 25
- 9) Boyd R, Ghosh A : Glucagon for the treatment of symptomatic beta-blocker overdose. Emerg Med J 2003 ; 20 : 266-267 (Ⅲ) 27
- 10) Walter FG, Frye G, Mullen JT, et al : Amelioration of nifedipine poisoning associated with glucagon therapy. Ann Emerg Med 1993 ; 22 : 1234-1237 (Ⅲ) 28

バソプレシン vasopressin

●VII 循環作動薬の「バソプレシン」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序

- ①抗利尿作用◆遠位尿細管における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てこれを収縮させる。
- 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ので、一時的に門脈圧が下降する。ため、門脈圧亢進による食道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これを収縮させる。

(2) 薬効◆脳下垂体後葉ホルモン

- (3) 薬物動態◆バソプレシンは、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、血圧上昇反応、腸管蠕動運動促進作用を示す。一方、腎にある 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る結果、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 (CRH) による ACTH 分泌を増強する。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。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 チャネルを開いてしまうため、カテコラミンの刺激があっても Ca の流入ができなくなり、血管拡張、血圧低下を生じてしまうことが知られているが、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 (NO) や心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) によって誘導された cGMP の増加抑制、誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) の合成抑制などにより昇圧効果を発揮する。

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) 用法

- (1) 下垂体性尿崩症◆通常、成人にはバソプレシンとして 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。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。
- (2) 下垂体または腎性尿崩症の鑑別診断◆通常、成人にはバソプレシンとして 5~10 単位を皮下または筋注するか、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 以上にまで上昇すれば、バソプレシン反応性尿崩症が考えられる。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。
- (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、成人にはバソプレシンとして 5~10 単位を皮下注または筋注する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。
- (4) 食道静脈瘤出血の緊急処置◆通常、成人にはバソプレシンとして 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 の注入速度で持続的に静注する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。
- (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バソプレシンとして 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バソプレシンとして 0.03 単位/min の注入速度で持続的に静注する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。また、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。 1
- ③食道静脈瘤破裂による出血の患者は、一般に肝機能に異常をきたしているため、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
- ④適用上の注意 4
- a)筋注時◆筋注にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、次の点に配慮すること。 5
- i)神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。 6
- ii)繰り返し注射する場合には同一注射部位を避けること。特に低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児には連用しないことが望ましい。 7
- iii)注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。 9
- b)使用時◆本品はイーザーカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。 10
- (2) 禁忌 11
- 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 12
- 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⁾。 13
- 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。 14
- 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。 16
- (3) 副作用 17
- ①重大な副作用 18
- a)ショック◆ショックがあらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。 19
- b)横紋筋融解症⁸⁾◆筋肉痛、脱力感、CK(CPK)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あらわれることがあるので注意すること。 20
- c)心不全、心拍動停止◆心不全、心拍動停止があらわれることがあるので、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こと。 22
- d)精神錯乱、昏睡◆精神錯乱、昏睡があらわれることがある。 24
- e)水中毒◆水中毒があらわれることがあるので、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こと。 25
- 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、ナトリウム値を徐々に上昇させるなど、その補正速度に十分注意すること。 27
- g)無尿◆無尿があらわれることがある。 29
- h)心室頻拍◆心室頻拍(torsades de pointes)があらわれたとの報告がある。 30
- ②その他の副作用 31
- 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。 32
- 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 33
- c)呼吸器◆気管支攣縮、呼吸困難、喘鳴 34
- d)精神神経系◆頭痛、眩暈、失神、不安、嗜眠、振せん 35
- 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。 36
- f)子宮◆子宮収縮、月経過多 37
- 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 38
- (4)高齢者◆患者の状態を観察しながら慎重に投与すること(一般に高齢者では生理機能が低下している)。 39
- (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治療上の有益性が危険性を上まわると判断された場合にのみ投与すること(子宮収縮を起こすことがある)。 40
- (6)小児◆低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児には筋注を連用しないことが望ましい。 42

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) 47
- 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) 48
- 3) Miano TA, Crouch MA : Evolving role of vasopressin in the treatment of cardiac arrest. Pharmacotherapy 2006 ; 26 : 828-839(III) 50
- 4) Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, et al : Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock : a prospective, randomized, con- 51

| | |
|---|----|
| trolled study. <i>Circulation</i> 2003 ; 107 : 2313-2319 (I) | 1 |
| 5) Russell JA, Walley KR, Singer J, et al : Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. <i>N Engl J Med</i> 2008 ; 358 : 877-887 (I) | 2 |
| 6) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al : Surviving Sepsis Campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock : 2008. <i>Crit Care Med</i> 2008 ; 36 : 296-327 (III) | 3 |
| 7) Novella S, Martínez AC, Pagán RM, et al : Plasma levels and vascular effects of vasopressin in patients undergoing coronary artery bypass grafting. <i>Eur J Cardiothorac Surg</i> 2007 ; 32 : 69-76 (II-c) | 4 |
| 8) Pierce ST, Nickl N : Rhabdomyolysis associated with the use of intravenous vasopressin. <i>Am J Gastroenterol.</i> 1993 ; 88 : 424-427 (症例報告) | 5 |
| 9) Gutenstein M : Osmotic myelinolysis syndrome after treatment of severe deamino arginine vasopressin-associated hyponatremia : pitfalls in emergency medicine. <i>Emerg Med Australas</i> 2007 ; 19 : 68-70 (症例報告) | 6 |
| 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. <i>Crit Care Med</i> 2003 ; 31 : 1394-1398 (症例報告) | 7 |
| | 8 |
| | 9 |
| | 10 |
| | 11 |
| | 12 |
| | 13 |
| | 14 |
| | 15 |
| | 16 |
| | 17 |
| | 18 |
| | 19 |
| | 20 |
| | 21 |
| | 22 |
| | 23 |
| | 24 |
| | 25 |
| | 26 |
| | 27 |
| | 28 |
| | 29 |
| | 30 |
| | 31 |
| | 32 |
| | 33 |
| | 34 |
| | 35 |
| | 36 |
| | 37 |
| | 38 |
| | 39 |
| | 40 |
| | 41 |
| | 42 |
| | 43 |
| | 44 |
| | 45 |
| | 46 |
| | 47 |
| | 48 |
| | 49 |
| | 50 |
| | 51 |

ドキサプラム塩酸塩水和物 doxapram hydrochloride hydrate (別名: 塩酸ドキサプラム)

1) 薬理作用

(1) 作用機序¹⁾ ◆末梢性化学受容器(頸動脈小体, 大動脈小体)を介する脳幹呼吸中枢の反射性刺激, あるいは脳幹呼吸中枢の直接刺激により, 用量依存性の呼吸促進作用, すなわち1回換気量の増大と呼吸数の増加をもたらす。しかし, 末梢, 中枢のいずれが主な作用点であるかは不明とされ, 一般に, 低用量では末梢性化学受容器, 高用量では直接的な刺激作用によると考えられている。また, 脳幹に対する刺激作用として, 呼吸中枢以外にも血圧上昇や覚醒作用をもたらすことが知られている。一方, シバリング抑制の作用機序については, シバリング閾値温の低下が報告されているが十分なエビデンスは存在しない。

(2) 薬効

①呼吸促進作用^{1,2)} ◆1回換気量を増大, 呼吸数を増加させる。急性高二酸化炭素血症を伴う慢性閉塞性肺疾患患者では換気量の増加により動脈血ガス分圧(PaO₂, PaCO₂)が改善する。

②覚醒促進作用³⁾ ◆麻酔後の覚醒時間を短縮する。中枢神経系抑制薬による中毒患者において意識レベルを改善する。

③シバリング抑制作用⁴⁾ ◆手術・麻酔後のシバリングを予防, 改善する。

(3) 薬物動態^{5,6)} ◆健康成人に1mg/kgを単回静注した場合, 血中濃度は投与直後に最高値(10μg/mL)に達し4分で半減する。その際, 投与後48時間までの尿中排泄率は15%である。また, 250mg, 350mgを60分持続静注した場合, 開始直後から血中濃度は上昇するが, 終了とともに速やかに低下する。

2) 適 応

(1) 麻酔時, 中枢神経系抑制薬における中毒時の呼吸抑制ならびに覚醒遅延

(2) 遷延性無呼吸の鑑別診断

(3) 急性高二酸化炭素血症を伴う慢性閉塞性肺疾患

(4) 手術・麻酔後のシバリングの抑制 ◆現在, 保険適応外である。

3) 使用法

(1) 麻酔時, 中枢神経系抑制薬における中毒時の呼吸抑制ならびに覚醒遅延

①麻酔時の呼吸抑制ならびに覚醒遅延に対しては, 単回投与で通常量0.5~1.0mg/kgを緩徐に静注する。なお, 必要に応じて5分間隔で通常量を追加投与するが, 総投与量は2.0mg/kgまでとする。持続静注を行う場合, 5mg/minで投与開始し, 症状の改善により速度を適宜増減する。持続静注での総投与量は5.0mg/kgまでとする。

②中枢神経系抑制薬による中毒時の呼吸抑制ならびに覚醒遅延に対しては単回投与, 通常量0.5~2.0mg/kgを緩徐に静注する。初回投与に反応があった場合は, 維持量として通常量を5~10分間隔で追加投与し, ついで1~2時間間隔で投与を繰り返す。持続静注の場合は症状に応じて1.0~3.0mg/kg/hrの速度で投与する。

(2) 遷延性無呼吸の鑑別診断 ◆通常1.0~2.0mg/kgを静注する。投与により換気量の増大が十分生じない場合, 呼吸抑制の原因が筋弛緩薬の残存効果によることを考慮する。

(3) 急性高二酸化炭素血症を伴う慢性閉塞性肺疾患 ◆通常1.0~2.0mg/kg/hrの速度で持続静注する。投与開始後1~2時間は, 動脈血ガス分析を30分ごとに実施し, 改善がみられないか, 悪化する場合には人工呼吸器の使用を考慮する。一方, 投与により血液ガスの改善がみられ, 重篤な副作用が生じなければ投与を継続してもよい。その後も動脈血ガス分析を適宜行い, 受容できるレベルに達したら投与を中止するが, 酸素吸入は必要に応じて継続する。中止後にPaCO₂が上昇した場合には再投与を考慮する。なお, 1日の最大投与量は2.4gである。

(4) 手術・麻酔後のシバリング ◆現在, 保険適応は認められていないが, 100mgあるいは1.5mg/kgの静注により手術・麻酔後のシバリングを抑制しうる¹⁾。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①中枢神経系抑制薬による中毒時 ◆中枢神経系抑制薬による重篤な中毒患者に対しては, 呼吸促進ならびに意識レベルの改善が十分得られないことがあるので, 従来の維持療法や蘇生術の補助として投与する。

②麻酔時 ◆ドキサプラム投与により, アドレナリン放出が増加する。したがって, カテコラミンに対する心筋の感受性を高める吸入麻酔薬を使用した場合には, 吸入中止後少なくとも10分間の間隔を置くべきである。また患者の昏睡状態が一時的に改善し, その後, 再鎮静状態に戻る場合があるため, 30分~1時間は十分な観察を行うべきである(1回静注における効果の持続時間5~12分)。手術・麻酔後のシバリングに対する投与は保険適応外使用である。

③急性高二酸化炭素血症を伴う慢性閉塞性肺疾患 ◆慢性閉塞性肺疾患に急性増悪が生じ, 高度低酸素血症と, 高二酸化炭素

血症が認められる場合がある。この急性増悪では、低酸素血症を改善する目的で酸素投与を行うが、低酸素による換気刺激の消失は、さらなる低換気に伴う PaCO₂ 上昇をもたらす。ドキサプラムは、この酸素療法に伴う低換気を防ぎ、PaCO₂ の上昇を予防するために用いる。

④重要な基本的注意

(2) 禁忌

- ①癲癇および他の痙攣状態◆症状を悪化させることがある。
- ②呼吸筋・胸郭・胸膜などの異常による換気能力の低下◆人工呼吸器による補助が必要である。
- ③重症高血圧および脳血管障害◆過度の血圧上昇、脳血管収縮・脳血流の減少を起こすことがある。
- ④冠動脈疾患、明らかな非代償性心不全◆頻脈・不整脈を起こすことがある。
- ⑤新生児、未熟児
- ⑥ドキサプラムおよび添加物(クロロブタノール)に対する過敏症

(3) 慎重投与

- ①脳浮腫患者◆脳血管収縮・脳血流の減少をきたすことがある。
- ②気管支痙攣患者◆症状を悪化させることがある。
- ③重症の頻脈、不整脈および心不全の患者◆症状を悪化させることがある。
- ④甲状腺機能亢進症のある患者◆症状を悪化させることがある。
- ⑤高血圧症の患者◆症状を悪化させることがある。
- ⑥褐色細胞腫の患者◆急激な昇圧発作を起こすことがある。
- ⑦胃潰瘍患者および胃の手術を受ける患者◆基礎胃液分泌を刺激することがある。

(4) 副作用

- ①中枢神経系の副作用として興奮状態や振戦、ときに間代性痙攣、筋攣縮、テタニー、声門痙攣などの重篤な症状があらわれることがある。
- ②循環器系では血圧上昇、頻脈、不整脈が認められることがある(5%未満)。
- ③消化器系では嘔気・嘔吐の頻度が高い(1%以上)。
- ④内科領域での副作用としては熱感・ほてり(19.67%)、発汗(13.22%)が多い。
- ⑤その他、赤血球数減少や AST (GOT)・ALT (GPT) 値の上昇が認められることがある。

(5) 相互作用◆交感神経作動薬、モノアミン酸化酵素阻害薬との併用に注意する(相乗的に作用を増強し、過度の血圧上昇を起こす)。

(6) 高齢者◆高齢者では生理機能が低下している可能性があるため、用量ならびに投与間隔に留意するなど慎重に投与する。

(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女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない)。

(8) 小児

- ①幼児、小児には慎重に投与する。
- ②新生児・未熟児の無呼吸発作に対する使用により、消化管穿孔、消化管出血等の報告がある。

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) Yost CS : A new look at the respiratory stimulant doxapram. CNS Drug Rev 2006 ; 12 : 236-249 (III)
- 2) 久保田哲弘, 佐々木忠治, 中沢政之 : 1-Ethyl-4-(2-morpholinoethyl)-3,3-diphenyl-2-pyrrolidinone hydrochloride hydrate (Doxapram) の呼吸および循環作用. 日薬理誌 1974, 70, 757-766 (動物実験)
- 3) Winnie AP : Chemical respirogenesis: a comparative study. Acta Anaesth. Scand 1973 : Suppl.51 : 1-32 (I)
- 4) Kranke P, Eberhart LH, Roewer N, et al : Pharmacological treatment of postoperative shivering: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. Anesth Analg 2002 ; 94 : 453-460 (III)
- 5) 藤田達士, 小川 龍, 氏家新生, 他 : Doxapram hydrochloride の代謝. 麻酔 1974 ; 23 : 424-428 (II-c)
- 6) 西邑信男, 全 勝男, 氏家新生 : ヒトにおける Doxapram の代謝に関する研究. 基礎と臨床 1974 ; 8 : 1294-1300 (II-c)

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、関係者の方々に感謝いたします。

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) 使用法(フェンタニル注射液について) (2) 激しい疼痛(術後疼痛など)に対する鎮痛②硬膜外投与」の「術後痛に対しては、25~100 µg を単回投与し、25~100 µg/hr で持続投与を行う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) 使用法(フェンタニル注射液について) (2) 激しい疼痛(術後疼痛、癌性疼痛など)に対する鎮痛②硬膜外投与」の「術後痛に対しては、25~100 µg を単回投与し、25~100 µg/hr で持続投与を行う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) 使用法の(2)麻酔前投薬に、「ただし、添付文書上は体重50kgであれば100mgまで可ということではあるが、不眠時使用量が1回20mgまでであること、また臨床試験でも1日量60mgまでの投与実績しかないことに留意すべきである。」を追加した。

改訂)I. 催眠鎮静薬：ジアゼパム

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

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

改訂)I. 催眠鎮静薬：デクスメトミジン塩酸塩

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

改訂)I. 催眠鎮静薬：ニトラゼパム

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

p.23 (眠-19) (4)副作用の③に、「QT延長の原因がhERGチャネルの阻害であることが近年示唆されている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) 使用法 (1) 注射剤①の 2 文目を「1 アンプル (40mg/1mL) を生食 7～9mL にて希釈して、4～5mg/1mL の溶液として適宜 1～2mL 静注する。」に変更した。

改訂) VIII. 循環作動薬：ニカルジピン塩酸塩

p.235 (循-53) 1) 薬理作用 (2) 薬効③冠血流増加作用の 2 文目を「冠盗血現象は起こさない。」に変更した。2) 適応 (1) 周術期の異常高血圧、高血圧緊急症の④他で、「妊娠中毒症」の表現を「妊娠高血圧症候群」に変更した。4) 注意点で、新たに「(2) 警告」として「脳出血急性期の患者や脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者に投与する場合には、緊急対応が可能な医療施設において、最新の関連ガイドライン^{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) 使用法の冒頭の解説を「産科領域では、前回帝王切開既往や胎児機能不全などの帝王切開時に使用されることもある。ただし様々な要素が胎児に影響を与える。」に変更した。4) 注意点 (4) 併用禁止薬物①アドレナリンの冒頭部より「ハロタンよりも心室性不整脈を惹起しにくい」を削除した。(5) 妊婦の最終段落を「2003 年に生後 7 日目のラットにイソフルラン 6 時間の麻酔が神経変性を増加させ、その後の脳の高次機能に影響を与えたという論文¹⁷⁾以降、ヒトに対する周産期・小児期の麻酔の安全性について議論が続いている。」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：エフェドリン塩酸塩

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

改訂) IX. 産科麻酔薬：オキシトシン

p.296 (産-18) 3) 使用法 (2) 帝王切開術ほかの①点滴静注法に、「一般的には、最初子宮が収縮し出血がコントロールできるまでは 200mU/min で開始した後、安定すれば回復室までは 5 分の 1～10 分の 1 に減量、その後中止する。帝王切開術に単回緩徐投与して有効な子宮収縮が得られるオキシトシンの必要量 (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。(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：ブプレノルフィン塩酸塩

p.346 (産-68) 1) 薬理作用 (3) 薬物動態②に「なお、この投与量では母体および胎児に対する副作用を認めず、新生児のアプガースコアや神経行動学的検査およびその後の哺乳力にも異常を認めていない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」として箇条書きに整理した。(3) 副作用の③と④を箇条書きに整理した。元あった「⑤術後痛に対して使用した場合、~」を削除した。

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：フェンタニルケエン酸塩(貼付剤・バツカル錠・舌下錠を含む)

p.491 (ペ-35) 1) 薬理作用(2) 薬効の④を「④フェンタニル注射液は、麻酔時、術後鎮痛や癌性痛治療に使用されている。呼吸状態のモニタリング下であれば硬膜外投与も可能である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) 基本的注意点に「⑤高血圧のある患者では高血圧クリーゼがあらわれることがあるので注意を要する。」を追加した。(7) 小児に「③類薬において、海外で実施された 18 歳以下の大鬱病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。本剤を 18 歳未満の大鬱病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。」を追加した。

改訂) XI. ペイン：ミルナシプラン塩酸塩

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

改訂) XI. ペイン：トピラマート

p.541 (ペ-85) 2) 適応に「(2)片頭痛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ピ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
 長樽 巧
 成瀬 智
 南波 まき
 西江 宏行
 西川 幸喜
 西川 俊昭
 仁科 かほる
 西部 伸一
 西村 欣也
 西村 涉
 西脇 公俊
 野萱 純子
 野口 いづみ
 野口 純一
 野村 実
 橋口 さおり
 花崎 元彦
 馬場 洋
 林 英明
 林 行雄
 林 玲子
 林田 眞和
 原 哲也
 樋口 秀行
 広木 公一
 廣田 和美

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