

# 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第4版

## Ⅲ 静脈関連薬

ケタミン塩酸塩(ketamine hydrochloride).....	101	プロポフォール(propofol).....	111
ドロペリドール(droperidol).....	104	レミゾラムベシル酸塩(remimazolam besylate).....	114
バルビツール酸(barbiturates)			
チオペンタールナトリウム(thiopental sodium)			
チアミラルナトリウム(thiamylal sodium).....	108		

第3版からは本章静脈関連薬には比較的狭義の静脈麻酔薬がまとめられ、他は催眠鎮静薬にある。くわしくは目次を参照してほしい。本章の改訂では、ケタミンについては記載の改訂変更がある。ドロペリドールの致死的不整脈に関連する注意点についてその後のデータが追加されている。産科麻酔薬、小児麻酔薬、ペインクリニックとの関連についてさらに整合性を高めた。

実際の麻酔管理ではバランス麻酔として複数薬の併用が行なわれている。しかし薬物の相互作用については研究対象となる組み合わせ数が多いこともあり、エビデンスレベルでの研究もまだ少ない。ガイドラインへの記載が困難なことを理解してほしい。近年導入されたばかりの超短時間作用性麻薬のレミフェンタニルは投与速度の変更のみでも使いやすくなり、プロポフォールとの併用による全静脈麻酔(TIVA)の普及に弾みがついている。残念ながらそれまでのフェンタニル少量投与とプロポフォールの併用時と比べて、低血圧/徐脈などが高頻度で起こっている。相互作用からプロポフォールの減量やレミフェンタニル投与のプロトコルの洗練が必要であるといわれているが、その目安がまだ明確ではなく、具体的な手法も十分には盛り込まれていない。今後、経験を重ね、相互作用の記載ができればと思う。

プロポフォールについては目標制御注入法(target-controlled infusion: TCI)機能を持った商用ポンプディブリフューザー<sup>TM</sup>のみが入手可能である。原稿執筆中の2014年には、他の薬剤でのTCI機能についても可能となるOpenTCIポンプが厚生労働省審査中である。OpenTCIでは鎮痛薬レミフェンタニルでのTCIも可能となり、プロポフォールでは現在の血中濃度コントロール以外に効果部位濃度でのコントロール、薬物動態モデルも複数からの選択が可能となる見込みである。これらは新たな渾沌を生む可能性もあるが、パワフルな道具の登場に期待したい。

●ジェネリック医薬品については各企業の添付文書を確認されたい

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

●IX 産科麻酔薬の「ケタミン塩酸塩」の頁へ ●X 小児麻酔薬の「ケタミン塩酸塩」の頁へ

●XI ペインの「ケタミン塩酸塩」の頁へ

## 1) 薬理作用

### (1) 作用機序

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

### (2) 薬効

#### ①麻酔・鎮痛作用

鎮痛作用は麻酔作用より少ない投与量で発現する<sup>3)</sup>。皮膚、筋肉、骨などの体性神経系の痛みに対し強い鎮痛作用を持ち、手術に必要な無痛状態が得られる。

#### ②循環に対する作用

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

#### ③呼吸に対する作用

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

#### ④その他の作用

a) 筋弛緩作用はない。

b) 急速静注では、筋緊張が亢進することがある。

c) 脳血流は著明に増加するが、脳血管の二酸化炭素反応性や脳血流の自己調節機構は保たれている。

d) 頭蓋内圧上昇作用を有する。筋注では2～4分後、静注では1～3分後に上昇し始め、20分前後で前値に復する。最近の研究から、適切な呼吸管理のもとにケタミンを使用する場合、頭蓋内圧上昇は認められないと報告されている<sup>4)</sup>。

### (3) 薬物動態

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

## 2) 適応

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

### (1) 全身麻酔および吸入麻酔の導入・補助

### (2) 検査・処置時の鎮痛・鎮静

### (3) 区域麻酔における鎮静

## 3) 使用法

### (1) 全身麻酔および吸入麻酔の導入

#### ①静注

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

#### ②筋注

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

### (2) 検査・処置時の鎮静

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

### (3) プロポフォールとの併用による鎮静

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

(4) 電気痙攣療法の際の麻酔

電気痙攣療法は薬理学的治療抵抗性のうつ病、統合失調症、躁うつ病が適応となる。電気刺激に誘発される癲癇脳波の持続時間と治療効果の関連は不明である。しかし癲癇脳波の持続時間は電気痙攣療法の各セッションの成否判断に用いられるため、薬物の選択と使用量の決定には留意が必要である。ケタミンは癲癇脳波に与える影響が少ない上<sup>56)</sup>、治療抵抗性のうつ病患者の精神症状を急速に改善する<sup>7)</sup>とした報告が蓄積しつつあることから<sup>7)</sup>、電気痙攣療法の際に使用する麻酔薬として注目されている。標準麻酔薬とされるメトヘキシタール(methohexital、1mg/kg)との無作為比較試験において、ケタミン(1mg/kg)は痙攣持続時間を有意に延長した<sup>8)</sup>。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①ケタミンは平成19年1月1日から麻薬として指定された。これは、国内外で、違法(脱法)ドラッグとして違法使用されていることが問題となっていたため、この濫用による保健衛生上の危害の防止を目的とした『麻薬、麻薬原料植物、向精神薬および麻薬向精神薬原料を指定する政令』の改正による。
- ②ケタミンは全身麻酔において使用できる薬物であるため、原則として適応ならびに投与方法や投与量、投与速度などは麻酔科医の指導の下で投与するのが望ましい。本薬は麻酔時も、麻酔以外の使用の場合でも、比較的高頻度に悪夢や浮遊感などの不快な気分を生じるため、使用前に十分に患者に説明して使用する。
- ③本邦で使用されるケタミン製剤には、静注用製剤(ケタミン濃度10mg/mL)と筋注用製剤(同50mg/mL)があり、濃度が異なるので誤用に注意する。
- ④ケタミン投与後の有害事象として、筋緊張の亢進と嘔気・嘔吐が高頻度に認められる。喉頭痙攣や口腔・気道分泌物の増加は稀であるため、アトロピンの事前投与は必ずしも必要ない<sup>3)</sup>。
- ⑤急速静注時、脳内濃度の上昇に一致して一過性に呼吸抑制・呼吸停止を生じる場合があるので、自発呼吸下に鎮静を行う場合、投与は緩徐に行う(1分以上時間をかける)。
- ⑥悪性高熱症に対しても使用可能である<sup>9,10)</sup>。

(2) 薬物相互作用

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

(3) 禁忌

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

(4) 慎重投与

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

(5) 副作用

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

弛緩薬を投与の上、気管挿管のもとに調節呼吸を行うなど適切な処置を行う。

d) 覚醒時反応

浮遊感覚、鮮明な夢(悪夢など)、幻覚、せん妄状態などが出現する。これらの現象は小児より成人に、男性より女性に多いとされている<sup>12)</sup>。

悪夢や幻覚は覚醒により消失するが、ケタミン使用の数週間後まで再発(flashbacks)の報告がある<sup>1)</sup>。

覚醒時反応の予防として、ジアゼパム(0.15~0.3mg/kg)などのベンゾジアゼピン系鎮静薬やバルビツール酸系鎮静薬を併用投与する<sup>1)</sup>。

②その他の副作用

a) 循環器

徐脈、不整脈、血圧低下、血圧上昇などがあらわれることがある。

b) 呼吸器

呼吸抑制があらわれることがある。

c) 筋・神経系

不随意運動、筋緊張亢進が生じることがある。

d) その他

嘔気、嘔吐、唾液分泌過多、呻吟、発熱、発汗などがあらわれることがある。また、まれに頭痛、眩暈・ふらつき、興奮、精神症状、流涙、複視、口渴、食思不振、悪寒、顔面紅潮、吃逆、眼振、眼内圧上昇、皮膚潮紅、腹痛、眼瞼浮腫などがあらわれることがある。

(6) 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、または緩徐に投与するなどして注意する。

5) 参考文献

- 1) White PF, Way WL, Trevor AJ, et al : Ketamine-its pharmacology and therapeutic uses. Anesthesiology 1982 ; 56 : 119-136 (総説)
- 2) Bergman SA : Ketamine: review of its pharmacology and its use in pediatric anesthesia. Anesth Prog 1999 ; 46 : 10-20 (総説)
- 3) Marland S, Ellerton J, Andolfatto G, et al : Ketamine: use in anesthesia. CNS Neurosci Tuer 2013 ; 19 : 381-389 (総説)
- 4) Chang LC, Raty SR, Ortiz J, et al : Tue emerging use of ketamine for anesthesia and sedation in traumatic brain injuries. CNS Neurosci Tuer 2013 ; 19 : 390-395 (総説)
- 5) Kranaster L, Kammerer-Ciernioch J, Hoyer C, et al : Clinically favourable effects of ketamine as an anaesthetic for electroconvulsive therapy: a retrospective study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2011 ; 261 : 575-582
- 6) Hoyer C, Kranaster L, Janke C, et al : Impact of the anesthetic agents ketamine, etomidate, thiopental, and propofol on seizure parameters and seizure quality in electroconvulsive therapy: a retrospective study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2014; 264: 255-261
- 7) Browne CA, Lucki I : Antidepressant effects of ketamine: mechanisms underlying fast-acting novel antidepressants. Front Pharmacol 2013 ; 4 : 161 (総説)
- 8) Rasmussen KG, Kung S, Lapid MI, et al : A randomized comparison of ketamine versus methohexital anesthesia in electroconvulsive therapy. Psychiatry Res 2014; 215: 362-365
- 9) Lin C, Durieux ME : Ketamine and kids : an update. Pediatr Anesth 2005 ; 15 : 91-97
- 10) Stoelting RK, Hillier SC : Nonbarbiturate intravenous anesthetic drugs. In Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, pp167-175

# ドロペリドール droperidol

●Ⅸ 産科麻酔薬の「ドロペリドール」の頁へ

●Ⅹ その他の「ドロペリドール」の頁へ

## 1) 薬理作用<sup>1,2)</sup>

### (1) 作用機序

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

### (2) 薬効

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

### (3) 薬物動態

#### ①吸収

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

#### ②分布

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

#### ③排泄

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

##### a) 分布半減期

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

##### b) 排泄半減期

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

## 2) 適応

### (1) 制吐作用

ドロペリドールの使用量は2.5mgを超えない。術後嘔気嘔吐ハイリスク群ではデキサメタゾン8mgと併用する<sup>6)</sup>。

### (2) 硬膜外微量オピオイド注入の際の嘔気・嘔吐の予防

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

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

#### (4) 麻酔前投薬

#### (5) 全身麻酔の導入や維持の補助

#### (6) 局所麻酔時の補助

## 3) 使用法

### (1) 制吐薬

制吐薬として、成人に対するドロペリドールの初回投与量は、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。小児(>2歳)では10μg/kgを静注する<sup>11)</sup>。術後嘔気・嘔吐の予防には成人では1.0~1.25mgを麻薬投与前に静注する<sup>5,6,12)</sup>。

**(2) 硬膜外腔術後鎮痛法**

モルヒネ塩酸塩を硬膜外腔に持続投与する術後鎮痛法は広く用いられているが、副作用としての嘔気・嘔吐、掻痒感などがあるドロペリドール2.5mg/dayを同時に硬膜外注入することによって、嘔気・嘔吐、掻痒感が有意に減少する<sup>13-15)</sup>。

一方、硬膜外ドロペリドール注入は無効との報告もある<sup>4,16)</sup>。

**(3) ニューロレプト麻酔**

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

**(4) 麻酔前投薬**

通常成人の麻酔前投薬として、麻酔開始30~60分前にドロペリドール0.05~0.1mg/kgを筋注する。

**(5) 全身麻酔の導入**

全身麻酔の導入には、アトロピン硫酸塩水和物などの通常の前投薬に引き続き、ドロペリドールとフェンタニルを緩徐に静注し、同時に吸入麻酔やチアミラルールなどの静脈麻酔薬を併用する。

**(6) 局所麻酔時の補助**

局所麻酔の補助として、ドロペリドール0.25mg/kgを静注する。

**4) 注意点**

**(1) 基本的注意点**

ドロペリドールは、用量依存性に傾眠傾向となる。必ず気道確保、呼吸管理等の蘇生設備の完備された場所で麻酔科医の管理下で使用する。錐体外路症状や情動不穏などの副作用には用量依存性が認められない<sup>12)</sup>。ニューロレプト麻酔中は気道に注意して、呼吸循環に対する観察を怠らない。

次の患者では慎重投与する。

①MAO阻害薬の投与を受けている患者

相互作用で中枢神経抑制作用が増強し、覚醒遅延することがある。

②肝障害、腎障害のある患者

血中濃度が高くなるため。

③パーキンソン病等錐体外路系疾患の患者

過量投与により錐体外路症状を呈する。

④β遮断薬を使用中の患者

β遮断薬によりドロペリドールの心血管系に対する作用が増強され、血圧降下、頻脈が生じることがある。

⑤心疾患のある患者

QT延長、心室性頻拍が発現したとの報告がある。

⑥poor risk状態の患者

錐体外路系症状等の副作用が発現しやすい。

⑦高齢者

錐体外路系症状が発現しやすい。

⑧褐色細胞腫の患者

異常な血圧上昇を起こすことがある。

**(2) QT延長とTdP**

先天性QT延長症候群は、その6~12%のQTc間隔は正常であるため、家族歴がなければ、手術中に初めてTdPになる可能性がある。β遮断薬を服用している場合は継続し、絶食期間が長い場合はβ遮断薬の静注も検討する。

後天性QT延長症候群は心筋のカリウムチャネルのイオン電流の流れを遮断する薬物への曝露によって引き起こされることが最も多い。クラスIa抗不整脈薬(プロカインアミド、キニジン、ジソピラミド)、クラスIIIa抗不整脈薬(ソタロール、ドフェチリド、イブチリド、アミダロン)、抗菌薬(エリスロマイシン、トリメトプリム-スルファメトキサゾール合剤、スバルフロキサシン、シプロフロキサシン)、抗真菌薬(ケトコナゾール、イトラコナゾール)、抗ヒスタミン薬(アステミゾール、テルフェナジン)、向精神薬(三環系抗うつ薬、ハロペリドール、ドロペリドール)がある。これらの薬の投与量が多い、あるいは併用されている場合、心疾患や肝疾患の合併している場合、電解質異常(低カリウム血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症)、硬膜下血腫、脳梗塞、甲状腺機能低下症、自律神経障害、急性冠症候群、HIVに罹患しているときにはQT延長が生じやすい。術中は心電図(できれば2誘導)を監視し、交感神経活動が亢進するような状況をできるだけ抑え、QT延長を引き起こす薬の投与をできるだけ避ける。気管挿管や抜管時にはオピオイドや短時間作用性β遮断薬、局所麻酔薬による表面麻酔を利用する。動脈血酸素分圧、動脈血二酸化炭素分圧、血糖値を正常範囲に保つ。Valsalva手技(迷走神経刺

激)もQT延長の誘因になるので、陽圧換気中は最高気道内圧を高くしたり、I : E比を長くしたりしない。低体温もQT間隔を延長するので体温管理にも注意する<sup>17)</sup>。

米国FDAは、ドロペリドールによるQT延長からTdPといった致命的不整脈が引き起こされる可能性があるとして、ドロペリドールの催不整脈作用についての警告(細い黒枠で囲まれた警告文のため、Black Box Warningと呼ばれる)を発出した。2.5mgを超えるドロペリドール投与を受ける予定手術患者は、全例事前に12誘導心電図検査を行ってQT時間の延長がないことを確認し、ドロペリドール投与後の2~3時間は心電図モニターを続けるという2点である。この警告は4年間で報告された273例の症例報告をもとにしている。89例の死亡報告があり、その大半はドロペリドールを25~250mg使用している。しかし、2.5mg以下のドロペリドールでも2例で死亡、5例で心室頻拍やTdPが生じていた<sup>18)</sup>。その後、術後嘔気・嘔吐を研究する有識者から、術後嘔気・嘔吐に低用量(2.5mg未満)のドロペリドールが長く安全に使用されてきたこと、Black Box Warningの結論を導き出した統計解析に交絡因子が多いことなどの反論があった。米国FDAの麻酔・生命維持薬諮問委員会は、ドロペリドールの低用量使用は承認適応外であり、Black Box Warningに該当しないので、各医師の裁量に任せるとした<sup>19)</sup>。嘔気・嘔吐予防目的でドロペリドール2.5mgを静注後に、プロポフォルで麻酔導入すると、QTcが延長するので注意する<sup>20)</sup>。

### (3) 禁忌

- ①ドロペリドールの成分に過敏症の既往歴のある患者
- ②痙攣発作の既往歴のある患者  
痙攣を誘発することがある。
- ③外来患者  
麻酔前後の管理が行き届かない。
- ④重篤な心疾患を有する患者  
重篤な副作用を生じる可能性がある。
- ⑤QT延長症候群のある患者(QTcの正常値は男性で430msec未満、女性で450msec未満)。
- ⑥2歳以下の乳児・小児  
安全性が確立していない。

### (4) 副作用

ドロペリドールの重篤な副作用としては、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)、間欠性痙攣(0.1% 未満)、悪性症候群(頻度不明)が報告されている。

### (5) 高齢者

減量して使用すること。

## 5) 参考文献

- 1) AHFS Drug Information 2002 : American Society of Health-System Pharmacies 2002 ; 28 : 2419-2421 (添付文書集)
- 2) Drug Information for the Health Care Professional : 22nd Edition, Micromedex 2002 : 1297-1300 (添付文書集)
- 3) Santos A, Datta S : Prophylactic use of droperidol for control of nausea and vomiting during spinal anesthesia for cesarean section. Anesth Analg 1984 ; 63 : 85-87
- 4) Sanansilp V, Areewatana S, Tonsukchai N : Droperidol and the side effects of epidural morphine after cesarean section. Anesth Analg 1998 ; 86 : 532-537
- 5) Apfel CC, Cakmakkaya OS, Frings G, et al : Droperidol has comparable clinical efficacy against both nausea and vomiting. Br J Anaesth 2009 ; 103 : 359-363
- 6) Kasagi Y, Hayashida M, Sugawara Y, et al : Antiemetic effect of naloxone in combination with dexamethasone and droperidol in patients undergoing laparoscopic gynecological surgery. J Anesth 2013 ; 27 : 879-884
- 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
- 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
- 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
- 10) White PF : Droperidol : A cost-effective antiemetic for over thirty years. Anesth Analg 2002 ; 95 : 789-790
- 11) Schroeter E, Schmitz A, Haas T, et al : Low-dose droperidol in children: rescue therapy for persistent postoperative nausea and vomiting. Anaesthesist 2012 ; 61 : 30-34
- 12) Schaub I, Lysakowski C, Elia N, et al : Low-dose droperidol ( $\leq 1$  mg or  $\leq 15$   $\mu\text{g kg}^{-1}$ ) for the prevention of postoperative nausea and vomiting in adults: quantitative systematic review of randomised controlled trials. Eur J Anaesthesiol 2012 ; 29 : 286-294

13) 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	1
	2
14) Horta ML, Ramos L, Goncalves ZR : The inhibition of epidural morphine-induced pruritus by epidural droperidol. Anesth Analg 2000 ; 90 : 638-641	3
	4
15) Naji P, Farschtschian M, Wilder-Smith OH, et al : Epidural droperidol and morphine for postoperative pain. Anesth Analg 1990 ; 70 : 583-588	5
	6
16) Kjellberg F, Tramer MR : Pharmacological control of opioid-induced pruritus : a quantitative systematic review of randomized trials. Eur J Anaesthesiol 2001 ; 18 : 346-357	7
	8
17) Shipton EA : Anaesthetics and the rate corrected interval : learning from droperidol? Curr Opin Anaesthesiol 2005 ; 18 : 419- 423 (総説)	9
	10
18) Habib AS, Gan TJ : Pro : The Food and Drug Administration Black box warning on droperidol is not justified. Anesth Analg 2008 ; 106 : 1414-1417	11
	12
19) Ludwin DB, Shafer SL : Con : The black box warning on droperidol should not be removed (but should be clarified). Anesth Analg 2008 ; 106 : 1418-1420	13
	14
20) Toyoda T, Terao Y, Oji M, et al : The interaction of antiemetic dose of droperidol with propofol on QT interval during anesthetic induction. J Anesth 2013; 27: 885-889	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

<b>バルビツール酸</b>	barbiturates
<b>チオペンタールナトリウム</b>	thiopental sodium
<b>チアミラールナトリウム</b>	thiamylal sodium

●IX 産科麻酔薬の「バルビツール酸」の頁へ ●X 小児麻酔薬の「バルビツール酸」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序<sup>1,2)</sup>

チオペンタールやチアミラールを含むバルビツール酸は、GABA受容体サブタイプの一つであるGABA<sub>A</sub>受容体と結合し、GABA作用の増強により、あるいは単独でCl<sup>-</sup>チャンネルを開口する。Cl<sup>-</sup>チャンネル開口は細胞膜過分極によるシナプス後抑制を起し鎮静・催眠作用を惹起する。グルタミン酸、アセチルコリンなどの興奮性神経伝達物質によるシナプス伝達抑制作用も報告されている。

(2) 薬効<sup>1)</sup>

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

(3) 薬物動態<sup>1,2)</sup>

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

2) 適応(チオペンタールナトリウム、チアミラールナトリウム)

(1) 全身麻酔の導入

(2) 短時間全身麻酔の維持

(3) 電気痙攣療法の際の麻酔

(4) 痙攣重積症に対する治療

(5) 脳保護

3) 使用法

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

(1) 全身麻酔の導入<sup>1,2)</sup>

健康成人の麻酔導入には、通常3~5mg/kgを静注する。導入効果はlean body mass(非脂肪組織)と心拍出量に影響を受けるため、高度肥満や高齢、循環不全、心不全状態の患者に使用する場合は考慮する。熱傷や低栄養による低蛋白血症、貧血にも影響を受ける。麻酔の併用や鎮静薬などの前投薬は入眠量を減少させる。導入予定量の25%を先行投与し、入眠や循環への作用を確認しながら総使用量を決定してもよい。

(2) 短時間全身麻酔の維持

短時間手術の全身麻酔の維持に使用される。導入量として3~4mg/kgを静注し、麻酔維持のために患者の状態を確認しながら50~100mgを追加する<sup>1,3,5)</sup>。短時間手術において、麻酔からの回復はチオペンタールよりプロポフォールが有利である<sup>3,5)</sup>。呼吸・循環への影響はプロポフォールより少ないとされ<sup>2)</sup>、子宮内容清掃術など術者が麻酔を担当する場合に使用される場合が多いが、呼吸監視を怠ってはならない。導入量、維持投与量ともに、効果を確認しながら調整する必要がある。

(3) 電気痙攣療法の際の麻酔

電気刺激に誘発される癲癇脳波の持続時間と治療効果の関連は不明である。しかし癲癇脳波の持続時間は電気痙攣療法の高セッションの成否判断に用いられるため、薬剤選択と使用量の決定には留意が必要である。メトヘキスタール(methohexital)(0.5~1.0mg/kg)が標準使用薬とされる<sup>6)</sup>。チオペンタールやチアミラール(1.5~2.5mg/kg)はメトヘキスタールと比較して癲癇脳波の持続時間を有意に短縮する<sup>7)</sup>。プロポフォールはチオペンタールと比較しても癲癇脳波の持続時間を短縮するが、循環動態の変化を抑制する作用や回復時間において優れている<sup>7,8)</sup>。ケタミンは癲癇脳波に与える影響が少ないことから近年注目されている<sup>9,10)</sup>。

《Cuff method》電気痙攣療法の体動に伴う合併症(骨折や脱臼、筋肉痛)を予防するため、筋弛緩薬(おもにスキサメトニウム)を使用するが、痙攣の持続時間を確認するため、静注を行わない側の上腕や大腿を血圧測定用カフで加圧し、末梢への血行を遮断した後、筋弛緩薬を静注する。癲癇脳波の持続時間は運動発作の持続時間より有意に長く、今日では脳波モニタリングは必須であると考えられているため<sup>11,12)</sup>、cuff methodは必須のモニタリング法ではなくなりつつある。

(4) 痙攣重積症に対する治療<sup>8-10)</sup>

ベンゾジアゼピン系薬物やフェニトインによる初期治療に抵抗性の痙攣重積患者に対して、プロポフォール、ミダゾラムのほか、バルビツール酸の持続投与が推奨されている<sup>13,14)</sup>。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。脳波モニタリングと集中治療室での呼吸管理が必須である<sup>13,14)</sup>。

(5) 脳保護

頭蓋内圧を低下させ脳灌流圧を改善するバルビツール酸の薬理学的作用から、重症外傷性脳損傷の治療に用いられてきたが、これらの患者にバルビツール酸を使用することによる生命予後の改善効果は報告されていない<sup>15)</sup>。頭蓋内圧の降下作用はバルビツール酸よりマンニトールのほうが優れているが<sup>15)</sup>、頭蓋内圧と脳灌流圧、動脈血中二酸化炭素分圧を適切にコントロールした後、burst suppressionを得るために使用するとした報告がある<sup>16)</sup>。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

① 静注以外の投与経路

a) 筋注

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

② 動脈内への誤注入

チオペンタール2.5%水溶液のpHは10.5である。動脈内に誤って注入された場合、チアノーゼなどの皮膚色調変化、浮腫、壊疽などを起こす。局所麻酔薬の注入や星状神経節ブロックなど、患肢の血行改善のためのいくつかの治療法が提唱されているが、確立された治療法はない<sup>17)</sup>。

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

(2) 禁忌

① 急性間歇性ポルフィリン症

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

② 重症気管支喘息の患者

無作為比較試験によりチオペンタールによる気管挿管後の喘鳴発生率や気道抵抗は、プロポフォールより有意に高い<sup>18,20)</sup>。

③ ショックまたは大量出血による循環不全、重症心不全

④ アジソン病の患者

⑤ バルビツール酸系薬物に対する過敏症の患者

(3) 副作用

① 循環系に対する作用<sup>1)</sup>

末梢静脈の拡張による静脈還流減少が血圧低下の主要因である。用量依存性の心筋収縮力の抑制作用がある。心拍数は増加し、心係数は維持されるか若干低下する。

② 循環不全やショック状態の患者への使用

①の循環系に対する副作用に加え、心拍出量が低下した状態ではチオペンタールの分布容積減少により血中濃度は相対的に増加するため<sup>1)</sup>、使用にあたっては細心の注意が必要である。

③ 呼吸系に対する作用<sup>1)</sup>

チオペンタールは用量依存性に呼吸中枢を抑制する。呼吸抑制は導入後1~1.5分で最大となり15分程度で認められなくなる。導入時の一過性呼吸停止の発生頻度は20%程度であるが持続時間は一般的に短い。

④ その他の副作用<sup>1,217)</sup>

過敏症、血管外漏出による局所的刺激や壊死を起こすことがある。

(4) 高齢者<sup>1,2)</sup>

全身麻酔の導入の項に記したとおり、導入効果は心拍出量や lean body mass(非脂肪組織)に影響を受けるため、高齢者に使用する場合は注意が必要である。

5) 参考文献

1) Vuyk J, Siten E, Reekers M: Chapter 23 Intravenous anesthetics. In Gropper MA (ed); Miller's Anesthesia, 9th ed., Churchill Livingstone, Philadelphia. 2020, pp 648-653

2) Harrison NL, Sear JW : Chapter 24 - Intravenous anesthetics: barbiturates, etomidate, propofol, ketamine, and steroids. In Evers

AS, Maze M (eds); Anesthetic Pharmacology, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2004, pp.395-416 (総説)	1
3) Henriksson BA, Carlsson P, Hallén B, et al : Propofol vs thiopentone as anaesthetic agents for short operative procedures. Acta Anaesthesiol Scand 1987 ; 31 : 63-66	2 3
4) Edelist G : A comparison of propofol and thiopentone as induction agents in outpatient surgery. Can J Anaesth 1987 ; 34 : 110-116	4
5) Sampson IH, Plosker H, Cohen M, et al : Comparison of propofol and thiamylal for induction and maintenance of anaesthesia	5
6) Ding Z, Whilte PF : Anesthesia for electroconvulsive therapy. Anesth Analg 2002 ; 94 : 1351-1364 (総説)	6
7) Butterfield NN, Graf P, Macleod BA, et al : Propofol reduces cognitive impairment after electroconvulsive therapy. J ECT 2004 ; 20 : 3-9	7 8
8) Bauer J, Hageman I, Dam H, et al : Comparison of propofol and thiopental as anesthetic agents for electroconvulsive therapy: a randomized, blinded comparison of seizure duration, stimulus charge, clinical effect, and cognitive side effects. J ECT 2009 ; 25 : 85-90	9 10 11
9) Kranaster L, Kammerer-Ciernoch J, Hoyer C, et al : Clinically favourable effects of ketamine as an anaesthetic for electroconvulsive therapy: a retrospective study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2011 ; 261 : 575-582	12 13
10) Hoyer C, Kranaster L, Janke C, et al : Impact of the anesthetic agents ketamine, etomidate, thiopental, and propofol on seizure parameters and seizure quality in electroconvulsive therapy: a retrospective study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2014 ; 264 : 255-261	14 15 16
11) Jayaprakash MS, Gangadhar BN, Janakiramaiah N, et al : Limitations of motor seizure monitoring in ECT. Indian J Psychiatry 1998 ; 40 : 55-59	17 18
12) Benbow SM, Benbow J, Tomenson B : Electroconvulsive therapy clinics in the United Kingdom should routinely monitor electroencephalographic seizures. J ECT 2003 ; 19 : 217-220	19 20
13) Minicucci F, Muscas G, Perucca E, et al : Treatment of status epilepticus in adults : guidelines of the Italian League against Epilepsy. Epilepsia 2006 ; 47(Suppl. 5) : 9-15 (総説)	21 22
14) Meierkord H, Boon P, Engelsen B, et al : EFNS guideline on the management of status epilepticus. Eur J Neurol 2006 ; 13 : 445-450 (総説)	23 24
15) Roberts I, Sydenham E : Barbiturates for acute traumatic brain injury. Cochrane Database of Syst Rev 2012 ; 12 : CD000033 (総説)	25
16) Marshall GT, James RF, Landman MP, et al : Pentobarbital coma for refractory intra-cranial hypertension after severe traumatic brain injury: mortality predictions and one-year outcomes in 55 patients. J Trauma 2010 ; 69 : 275-283	26 27
17) Ghouri AF, Mading W, Prabaker K : Accidental intraarterial drug injections via intravascular catheters placed on the dorsum of the hand. Anesth Analg 2002 ; 95 : 487-491 (症例報告)	28 29
18) Pizov R, Brown RH, Weiss YS, et al : Wheezing during induction of general anesthesia in patients with and without asthma. A randomized, blinded trial. Anesthesiology 1995 ; 82 : 1111-1116	30 31
19) Eames WO, Rooke GA, Wu RS, et al : Comparison of the effects of etomidate, propofol, and thiopental on respiratory resistance after tracheal intubation. Anesthesiology 1996 ; 84 : 1307-1311	32 33
20) Wu RS, Wu KC, Sum DC, et al : Comparative effects of thiopentone and propofol on respiratory resistance after tracheal intubation. Br J Anaesth 1996 ; 77 : 735-738	34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51

# プロポフォール propofol

●Ⅹ 産科麻酔薬の「プロポフォール」の頁へ ●Ⅹ 小児麻酔薬の「プロポフォール」の頁へ

## 1) 薬理作用

### (1) 作用機序

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

### (2) 薬効

催眠作用、鎮静作用、抗不安作用がある。鎮痛作用はない。

#### ①脳代謝・脳循環

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

#### ②呼吸器系

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

#### ③心・血管系

心拍出量の減少と体血管抵抗の低下を伴い、血圧は低下する。

#### ④肝・腎系

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

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

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

#### ⑤その他

ヒスタミン遊離作用は認められない。まれではあるがアナフィラキシーの発症の報告がある。悪性高熱誘発作用はないとされる。

脱分極性、非脱分極性の筋弛緩薬の作用を増強しない。また、低用量で制吐作用があり、術後の悪心・嘔吐を抑制する。

### (3) 薬物動態

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

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

## 2) 適応

下記の(2)は、現在本邦においては適応外である。

### (1) 全身麻酔の導入および維持

### (2) 局所麻酔あるいは検査時の鎮静

### (3) 集中治療における鎮静

## 3) 用法

プロポフォールの投与方法として通常投与方法以外に、ディプリフューザーTCI機能を用いた投与方法がある。

TCI(target-controlled infusion)とは、薬物動態モデルを用いて輸液ポンプの投与速度を調節し、血中薬物濃度を望んだ値にコントロールする方法である。従来、投与量で調節していた静脈麻酔を、麻酔深度を目標とする濃度で調節でき、吸入麻酔薬における気化器の使用に相当する技術といえる。TCIを用いることでプロポフォールの深度をより簡単に、速やかに調節できる。就眠時の効果部位濃度から患者のプロポフォールに対する感受性を評価したり、投与を中止した後も予測濃度が計算されるため覚醒を予測することができる。現在本邦において、プロポフォールをTCIで投与するには、ディプリフューザーTCI機能を搭載したシリンジポンプ(テルフュージョン

TCIポンプTE371、テルフュージョンシリンジポンプSS型3 TCI、テルモ社)と、1%ディプリバン®注-キットが必要である。目標とする血中濃度を設定するが、中枢神経への作用とより相関の高い効果部位濃度も表示される。

ディプリフューザーTCI機能を用いた投与は、ヨーロッパ諸国を中心に1996年から用いられている。

従来の投与方法とTCIを比較した研究では、TCIの使用により低血圧、徐脈などの循環器系合併症や術中覚醒などの有害事象が増えたというものはなく、安全性については確立していると考えてよい<sup>6)</sup>。しかし、ディプリフューザーTCI機能を用いる際は、以下の点に注意する必要がある。

①ディプリフューザーTCI機能はあくまでも健康成人の薬物動態データより計算されたものであり、個々の患者で実際の血中濃度との差があることは避けられない。特に、人工心肺の使用や低体温下では誤差が大きくなる。小児では、薬物動態が異なるため使用できない。

②手術中必要とされる血中濃度は、患者の性別、年齢、手術操作、併用する麻酔薬などにより異なる。

③上記のことより、ディプリフューザーTCI機能を用いる場合、従来の投与方法と同様に患者の血圧、心拍数などの循環動態、脳波モニターなどを参考に目標血中濃度を設定し、患者の状態に応じて適宜調節する。

#### (1) 全身麻酔の導入および維持

①全身麻酔の導入および維持に使用する。輸液ポンプを用い投与速度を調節する方法と、ディプリフューザーTCI機能を用いて投与する方法がある。

②プロポフォール1~2.5mg/kgの投与で就眠が得られ、麻酔維持は4~10mg/kg/hrの投与速度で適切な麻酔深度が得られる。

③ディプリフューザーTCI機能を用いる際は、目標血中濃度3μg/mLで投与を開始し、3分後に患者が就眠しなければ1分毎に目標血中濃度を1~2μg/mLずつ上げる。麻酔維持に必要な血中濃度は、併用する鎮痛薬と手術侵襲、患者の年齢などにもよるが2~5μg/mLである。

④プロポフォールには鎮痛作用、筋弛緩作用がないので、症例に応じてオピオイド(レミフェンタニル、フェンタニル)の全身投与、区域麻酔による鎮痛と、筋弛緩薬の投与を行う。

#### (2) 局所麻酔中の鎮静、あるいは検査時の鎮静<sup>7)</sup>

①十分鎮痛が行われていれば、0.5mg/kgを3~5分かけて投与後2(1.5~4.5)mg/kg/hr程度の投与量で鎮静を維持できる。

ディプリフューザーTCI機能を用いる際は、1.0~2.0μg/mLで鎮静可能であるが、個人差があるため徐々に目標血中濃度を上げていき、十分な鎮静が得られた時点での効果部位濃度を目標血中濃度として設定する方法が勧められる。

②使用に際しては、呼吸、循環動態の変動に注意する必要があるため麻酔科専門医のもとで使用。持続的にパルスオキシメータで呼吸状態をモニターし、必要に応じて酸素投与を行う。血圧低下の危険があるので少なくとも5分に1回は血圧測定を行う。

#### (3) 集中治療における鎮静

①人工呼吸中の鎮静薬として使用できる。喉頭反射を抑制するため気管挿管中の患者の鎮静に適しており、長期投与後でも覚醒が早いのが特徴である。

②気管挿管していない患者への鎮静は、呼吸・循環状態が十分観察できる施設でのみ認められる。ディプリフューザーTCI機能は長期投与した際の正確性が確認されておらず、使用すべきではない。

③プロポフォールを用いた集中治療における人工呼吸中の鎮静量は0.5~3mg/kg/hrである。長期投与では、投与速度は一定でも血中濃度は徐々に上昇していく可能性があり、鎮静レベルと中枢神経機能の評価を必要に応じて行い、鎮静に必要な最低投与速度を使用する。

### 4) 注意点

#### (1) 基本的注意点

①原則としてあらかじめ全身麻酔時と同様に絶食させておくこと。

②投与後に無呼吸と血圧低下があらわれることがあるため、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう準備しておくこと。

③麻酔開始より患者が完全に覚醒するまで、麻酔技術に熟練した医師が、専任で患者の全身状態を注意深く監視すること。

④投与中は気道を確保し、血圧の変動に注意して呼吸・循環に対する観察・対応を怠らないこと。

⑤投与中は、適切な麻酔または鎮静深度が得られるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を調節すること。

⑥麻酔の深度は手術、検査に必要な最低の深さにとどめること。

⑦プロポフォール製剤は防腐剤を含んでおらず、また脂肪乳剤のため汚染されると細菌が増殖し、重篤な感染症が起こることがある。開封後は、無菌的に取り扱い、直ちに使用を開始する。1アンプル、1バイアルあるいは1プレフィルドシリンジ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手術終了時あるいは投与開始12時間後のいずれか早い時点で廃棄する。また、12時間を超えて投与する場合は、新たな注射器、チューブ類および本薬を使用する。

⑧ポリカーボネート製の三方活栓からプロポフォールを持続静注していた際に、三方活栓が破損したという報告がある。ポリカーボネートは脂肪乳剤により劣化しやすく、締め付ける際にクラックが生じる可能性があり、注意が必要である。また、可能であれば脂肪乳剤対応の三方活栓を使用する。

⑨注入時に血管痛があり、麻酔導入に使用する際は何らかの対策が望まれる。血管痛を軽減するには、太い静脈を使用すること、手背静脈を避けること、溶媒に長鎖脂肪乳剤と中鎖脂肪乳剤を混合したものを使用すること、レミフェンタニルやフェンタニルなどのオピオイドの前投与、リドカイン(20mg)の前投与や混合注入、リドカイン貼付剤の使用、ケタミン(0.2~0.5mg/kg)の前投与、プロポフォールの冷却などが報告されており、一定の効果があるとされるが単独で完全な方法はない。プロポフォール製剤へのリドカインの混合注入は、プロポフォールの乳剤の安定性を損なって乳剤の粒子径が増大し、脂肪塞栓の危険性があることが報告されている<sup>8)</sup>。

⑩プロポフォール投与後は、本薬の影響が完全に消失するまでは、呼吸・循環動態の監視を継続する。日帰り手術では自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に從事しないように患者に注意する。

## (2) 禁忌

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

②小児への長期大量投与

## (3) 慎重投与

①ASA分類Ⅲ、Ⅳの患者、循環器障害のある患者および高齢者では、無呼吸、低血圧、徐脈などの呼吸・循環抑制が起こる可能性があるため、少量を緩徐に投与する。

②高齢者ではプロポフォールの必要量は減少している<sup>9)</sup>。血圧低下も起こりやすいのでより少量を緩徐に使用する。

## (4) 副作用

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

②プロポフォールはアルキルフェノールに分類され、フェノール核とジイソプロピル基を有している。フェノール核は化粧品に、ジイソプロピル基は皮膚科薬物に多く含まれており、これらの物質に感作されているとアナフィラキシー様症状を起こす可能性がある。また、卵アレルギー患者でアナフィラキシーショックを呈したという報告がある。一方で卵アレルギー患者にはプロポフォールは安全に使用できるという報告もある<sup>10)</sup>。

③徐脈性不整脈の報告は散見され、その機序として交感神経系の抑制が考えられている<sup>11)</sup>。必要に応じてアトロピンが使用できるよう準備しておくことが望ましい。

④副作用で注目されているのは、プロポフォール症候群(propofol infusion syndrome; PRIS)である<sup>12)</sup>。臨床症状としては代謝性アシドーシス、横紋筋融解、高カリウム血症、急性心不全を伴う心筋症などがある。当初小児で報告されたが、その後成人例も報告されている。これまでの研究からミトコンドリアの障害により遊離脂肪酸代謝不全をきたして発症すると考えられている。発症の要因として大量のプロポフォールの長期間使用がある。人工呼吸中の使用で特に、痙攣抑制や頭蓋内圧低下目的で使用されている際に問題となる。特に小児では人工呼吸中の鎮静目的でのプロポフォール投与は禁忌である。

## 5) 参考文献

- 1) 小田切徹太郎：麻酔薬の作用機序。麻酔 2007；56 増刊：S1-S5
- 2) Walder B, tramer MR, Seeck M：Seizure-like phenomena and propofol. Neurology 2002；58：1327-1332
- 3) 朝日丈尚, 増田 明, 伊藤祐輔, 他：プロポフォール麻酔における尿中尿酸排泄。臨床麻酔 1997；21：209-211
- 4) Servin F, Cockshott ID, Farintti R, et al：Pharmacokinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis. Br J Anaesth 1990；65：177-183
- 5) Ickx B, Cockshott ID, Barvais L, et al：Propofol infusion for induction and maintenance of anaesthesia in patients with endstage renal disease. Br J Anaesth 1998；81：854-860
- 6) Hunt-Smith J, Donaghy A, Leslie K, et al：Safety and efficacy of target controlled infusion (DiprefuserTM) vs manually controlled infusion of propofol for anaesthesia. Anaesth Intensive Care 1999；27：260-264
- 7) 本間康之, 土田英昭, 山蔭道明, 他：脊髄麻酔中の鎮静薬としてのプロポフォールとミダゾラムの比較。臨床麻酔 1998；22：1111-1116
- 8) 櫻井行一, 館岡一芳, 河本瑞穂, 他：リドカイン混合によるプロポフォールの性状変化の検討。日臨麻誌 2004；24：177-181 (基礎研究)
- 9) Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, et al：The influence of age on propofol pharmacodynamics. Anesthesiology 1999；90：1502-1516
- 10) Murphy A, Student M, Campbell DE, et al：Allergic reactions to propofol in egg-allergic children. Anesth Analg 2011；113：140-144
- 11) Deutschman DS, Harris AP, Fleisher LA：Changes in heart rate variability under propofol anesthesia. A possible explanation for propofol-induced bradycardia. Anesth Analg 1994；79：373-377
- 12) Wysowski DK, Pollock ML：Reports of death with use of propofol (Diprivan) for nonprocedural (long-term) sedation and literature review. Anesthesiology 2006；105：1047-1051

# レミマゾラムベシル酸塩 remimazolam besylate

## 1) 薬理作用

### (1) 作用機序

ベンゾジアゼピンであるレミマゾラムは、GABA<sub>A</sub>受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合して、主要な抑制性神経伝達物質であるγ-アミノ酪酸(GABA)のGABA<sub>A</sub>受容体に対する作用を増強する。その結果、Cl<sup>-</sup>チャネルを開口しCl<sup>-</sup>の細胞内流入を増加させて神経細胞膜電位を過分極させて活動電位の発生を抑制することにより、鎮静作用を発現する。

### (2) 薬効

鎮静作用。

### (3) 薬物動態

3コンパートメントモデルを用いて表現できる。母集団薬物動態解析により構築された全身麻酔患者用の3コンパートメントモデルのうちモデルの構造のすべてが明らかにされているものは2つ(2022年6月現在)で、一方は男性健康ボランティアを対象とした一つの治験のデータから作成されており<sup>1)</sup>、もう一方はこのモデルは日本およびヨーロッパでの全身麻酔患者の四つの治験および健康ボランティアを対象とした七つの治験、年齢18~93歳、体重34~149kg、身長133~204cm、body mass index14~61kg/m<sup>2</sup>のデータから作成された<sup>2)</sup>。

後者のモデルによれば、レミマゾラムの薬物動態は体重、性別、ASA-PSに影響される。身長、性別、ASA-PSが同一で実体重のみ異なる患者に実体重ベースでレミマゾラムを投与した場合、体重が重いほどレミマゾラム濃度は高くなる。170cm、ASA-PSIまたはIIの男性のレミマゾラム濃度は、50kgの患者の濃度と比べて、70kgで約1.3倍、90kgの患者で約1.5倍となる。また、女性では男性より濃度が約1割低く、ASA-PSIIIまたはIVの患者では、ASA-PSIまたはIIの患者より濃度が約2割高くなる。

カルボキシエステラーゼ1(CES1)により主に肝代謝すると考えられている<sup>3)</sup>。CES1はヒトの血液内には存在しない<sup>4)</sup>ため、レミフェンタニルなど他のエステル結合を持つ薬物のように血液内で代謝されることはない。このため蓄積性あり、投与時間が3時間を越えた時のContext-Sensitive Half-Time(CSHT)は15~20分である<sup>2)</sup>。レミマゾラムの代謝産物はCNS7054で薬理学的活性はレミマゾラムの410分の1である<sup>5)</sup>。

## 2) 適応

### (1) 全身麻酔の導入及び維持

### (2) 処置時の鎮静\*

\*本邦において2022年6月現在は適応外である。

## 3) 用法

### (1) 全身麻酔の導入

レミマゾラムは0.1~0.3mg/kgを6~12mg/kg/hの急速持続投与もしくは5~10秒程度での単回急速投与することより導入可能である<sup>6,8)</sup>。また、2mg/kg/h前後の持続投与でも5分前後で導入可能である。

初期投与後の全身麻酔薬の投与量方法によっては初期投与後短時間のうちにレミマゾラム濃度が不十分となることがあるため、全身麻酔効果を適切に評価し必要に応じて追加投与を行う。

### (2) 全身麻酔の維持

麻酔導入後1時間程度は0.7~1.4mg/kg/h程度、その後は0.5~1.0mg/kg/h程度で適切な全身麻酔状態が得られる場合が多い<sup>2)</sup>。麻酔導入時のレミマゾラム投与量が少ない場合は、麻酔維持初期30分程度の投与速度を上昇させる必要がある。

平均的には女性は男性より、ASA-PS I/II患者はASA-PS III/IV患者より速い投与速度が必要である。また、実体重ベース(mg/kg/h)で持続投与を行う場合、肥満患者では標準体重患者より遅い投与速度で十分であることが多い。

### (3) 処置時の鎮静

初期投与量は2.5~5.0mg、必要に応じて適宜1.25~2.5mgを追加投与する<sup>9,10)</sup>。

## 4) 注意点

### (1) 基本的注意点

#### ① 調剤上の注意

生理食塩水で1mg/mLに希釈して用いる。輸液製剤との配合変化<sup>11)</sup>を避けるためである。外国の治験で2mg/mLに希釈している場合があるが、輸液製剤が生理食塩水であれば配合変化はなく沈殿を生じない。

#### ② 投与速度調節と薬物動態シミュレーション

レミマゾラムはTCIによる投与ができないため、ボラス投与と持続投与を組み合わせた薬物投与を行う。定常状態となれば持続投与中のレミマゾラム濃度は一定となるが、多くの場合は一定速度中に濃度が変化する。また、患者の特徴などの要因により投与速度と濃度の関係は異なる。レミマゾラム投与中には他の全身麻酔薬投与時と同様、効果を評価しながら投与調節を行う。薬物動態モデルを用いたシミュレーションを利用して投与調節を行うことが推奨される。

③過量投与と拮抗薬投与

レミマゾラムは、プロポフォールと同程度の半減時間を持つ短時間作用性の薬物である。3時間以上持続投与した場合のCSHTは15～20分程度であるが、80%Context-Sensitive Decrement-Time(80%CSDT：持続投与中止後、効果部位濃度が80%減少する時間)は50～90分程度である<sup>2)</sup>。例えば1 mg/kg/hで持続投与を続けた場合レミマゾラム濃度は1 μg/ml程度となるが、覚醒濃度が0.2 μg/mlであった場合、拮抗薬を投与しなかった場合には覚醒までに1時間以上かかることもある。

このようなケースでフルマゼニル投与した場合、レミマゾラム効果の減弱前にフルマゼニルの効果が消失する可能性があり、フルマゼニル投与45分後に再鎮静が生じた報告がある<sup>12)</sup>。フルマゼニル効果消失後に呼吸不全が生じた場合、呼吸不全に対する治療が遅れると重篤な状態となる可能性がある。手術室から病棟に帰室し、患者の呼吸状態が十分に観察されない場合には、自発呼吸運動が回復し気道閉塞が起きていない状態フルマゼニル投与を行うなど、慎重な投与が必要である。

④ベンゾジアゼピン常用患者への投与と拮抗薬投与

本邦はベンゾジアゼピン内服患者が多く、レミマゾラムの必要量が多くなることがある。効果がほとんど生じなかったという報告もある<sup>13)</sup>。ベンゾジアゼピン内服患者で拮抗薬を投与すると強い不安、攻撃性、幻覚といったベンゾジアゼピン離脱症状が生じる可能性がある。

(2) 禁忌

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。

(3) 慎重投与

①ASA-PS III/IV患者ではASA-PS I/II患者よりもレミマゾラム濃度が高くなるため<sup>2)</sup>、過量投与を考慮して投与速度を調節する。

②重度肝機能障害患者ではレミマゾラム代謝が低下している可能性がある<sup>3)</sup>。

(4) 副作用

①低血圧に頻度、程度は他の全身麻酔薬と比べて低い可能性があるが、低血圧や血圧低下が生じる患者は少なからず存在する<sup>7)</sup>。

②レミマゾラムによるアナフィラキシーの報告がある<sup>14)</sup>。

(5) 妊婦

他のベンゾジアゼピン系薬剤が投与された妊婦についての症例対照研究のメタアナリシスで新生児の口唇裂がベンゾジアゼピン系薬剤よりも多いという結果が得られているが、コホート研究のメタアナリシスではベンゾジアゼピン系薬剤の影響は示されなかった<sup>15)</sup>。

(6) 小児

小児は現状では適応外であり、研究結果等が示されていない。

5) 参考文献

- 1) Schüttler J, Eisenried A, Lerch M, et al, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remimazolam (CNS 7056) after Continuous Infusion in Healthy Male Volunteers: Part I. Pharmacokinetics and Clinical Pharmacodynamics. *Anesthesiology*. 2020; 132: 636-651
- 2) Masui K, Stöhr T, Pesic M, et al, A population pharmacokinetic model of remimazolam for general anesthesia and consideration of remimazolam dose in clinical practice. *J Anesth*. 2022; 36: 493-505
- 3) Stöhr T, Colin PJ, Ossig J, et al, Pharmacokinetic properties of remimazolam in subjects with hepatic or renal impairment. *Br J Anaesth*. 2021; 127: 415-423
- 4) Li B, Sedlacek M, Manoharan I, et al, Butyrylcholinesterase, paraoxonase, and albumin esterase, but not carboxylesterase, are present in human plasma. *Biochemical Pharmacology*. 2005; 70: 1673-1684
- 5) Kilpatrick GJ, McIntyre MS, Cox RF, et al, CNS 7056: A Novel Ultra-short-acting Benzodiazepine. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2007; 107: 60-66
- 6) Doi M, Morita K, Takeda J, et al, Efficacy and safety of remimazolam versus propofol for general anesthesia: a multicenter, single-blind, randomized, parallel-group, phase IIb/III trial. *Journal of Anesthesia*. 2020; 34: 543-553
- 7) Doi M, Hirata N, Suzuki T, et al, Safety and efficacy of remimazolam in induction and maintenance of general anesthesia in high-risk surgical patients (ASA Class III): results of a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group comparative trial. *J Anesth*. 2020; 34: 491-501
- 8) Antonik LJ, Goldwater DR, Kilpatrick GJ, et al, A placebo- and midazolam-controlled phase I single ascending-dose study evaluating the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056): Part I. Safety, efficacy, and basic pharmacokinetics. *Anesth Analg*. 2012; 115: 274-83
- 9) Rex DK, Bhandari R, Desta T, et al, A phase III study evaluating the efficacy and safety of remimazolam (CNS 7056) compared with

placebo and midazolam in patients undergoing colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2018; 88: 427-437, e6 1

10) Rex DK, Bhandari R, Lorch DG, et al., Safety and efficacy of remimazolam in high risk colonoscopy: A randomized trial. *Dig Liver Dis.* 2021; 53: 94-101 2  
3

11) 医薬品インタビューフォーム：全身麻酔剤アネレム®。 [cited 2022 2022/05/29]; Available from: 4  
<https://jp.mundipharma.com/sites/mundi-pharma-jp/files/mundipharma/pdf/anerem-if.pdf>. 5

12) Yamamoto T, Kurabe M, and Kamiya Y, Re-sleeping after reversal of remimazolam by flumazenil. *J Anesth.* 2021; 35: 322 6

13) Yoshikawa H, Hosokawa M, Kashima Y, et al., Remimazolam Tolerance in Long-term Benzodiazepine Users: A Case Report of 2 7  
Cases. *A&A Practice.* 2021; 15: e01460 8

14) Tsurumi K, Takahashi S, Hiramoto Y, et al., Remimazolam anaphylaxis during anesthesia induction. *J Anesth.* 2021; 35: 571-575 9

15) Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JMR, et al., Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta- 10  
analysis of cohort and case-control studies. *BMJ.* 1998; 317: 839-843 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