

麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第4版

Ⅳ 吸入麻酔薬

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

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

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

●ジェネリック医薬品については各企業の添付文書を確認されたい

イソフルラン isoflurane

●IX 産科麻酔薬の「イソフルラン」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序

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

(2) 薬効

①麻酔作用

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

②中枢神経への作用

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

a) 脳波

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

b) 脳血流

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

③神経筋接合部への作用

神経筋伝達を抑制し、筋弛緩作用を示す。

④呼吸器系への作用

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

⑤循環器系への作用

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

⑥肝臓への作用

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

⑦腎臓への作用

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

(3) 薬物動態

①血中濃度

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

平均 7.1 mg/dL、10.1 mg/dL であった。吸入中止 10 分後(覚醒時間とほぼ一致)の動脈血中濃度はそれぞれ、平均 1.7 mg/dL、2.9 mg/dL と、速やかに低下した。消失半減期は第 1 相半減期が 2.2 ~ 2.8 分、第 2 相半減期が 50.2 ~ 51.0 分であった。

②代謝・排泄

手術患者をイソフルラン 1.2% で 1 ~ 2 時間麻酔したとき、平均 92.3% が未変化体のまま呼気中より排泄された。平均 0.43% が有機および無機フッ化物として尿中に排泄され、本薬の代謝率はきわめて低い⁹⁾。

2) 適応

(1) 全身麻酔時の導入および維持

(2) 喘息重積発作

(3) 痙攣重積発作

3) 使用法

(1) 導入

睡眠量の静脈麻酔薬を投与し、イソフルランと酸素もしくは酸素・亜酸化窒素混合ガスとで導入する。また、イソフルランと酸素もしくは酸素・亜酸化窒素混合ガスでも導入できる。最初 0.5% からはじめて徐々に濃度を上げ、手術に必要な濃度にすることが望ましい。通常 4.0% 以下の濃度で導入できる。

(2) 維持

患者の臨床徴候を観察しながら、酸素または酸素・亜酸化窒素混合ガスと併用し、最小濃度で外科的麻酔状態を維持する。通常、2.5% 以下の濃度で維持できる。

(3) 喘息重積発作

気道内圧・循環動態・動脈血液ガス分析などをモニターし、必要最小濃度で用いる。

(4) 痙攣重積発作^{10,11)}

他の抗痙攣療法が不十分な場合、人工呼吸器管理の下、イソフルランを低濃度から開始し、痙攣が止まるまで濃度を上げていく。通常 1% 以下の濃度で脳波の抑制がみられ、数分で burst and suppression(BSP) となっていく。BSP の出現を目安に濃度を上げ、痙攣が止まったらその濃度を維持し、徐々に脳波が抑制される最小濃度に調節する。維持療法のためフェニトインを静脈投与したあとにイソフルランを中止する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ① 麻酔を行う際は、原則としてあらかじめ絶食させておくこと。
- ② 麻酔中は気道に注意して、呼吸・循環に対する観察を怠らないこと。
- ③ 麻酔の深度は手術、検査に必要な最低の深さにとどめること。
- ④ 正確な濃度の気体を供給できるイソフルラン専用気化器を使用すること。

(2) 禁忌

- ① 本薬または他のハロゲン化麻酔薬に対して過敏症のある患者
- ② 血族に悪性高熱がみられた患者(悪性高熱があらわれやすいとの報告がある)。

(3) 副作用

① 悪性高熱

② 呼吸

呼吸抑制が起こる。また、咳、喉頭痙攣などが起こることがある。

③ 循環

用量依存性に血圧低下が起こる。また、頻脈が起こることがある。

④ 肝障害

一過性の逸脱酵素上昇から致死的肝障害に至るまでの様々な程度で肝障害が発生するが、発生頻度はまれである。

⑤ 一酸化炭素発生

乾燥した二酸化炭素吸収剤(ソーダライム、バラライム)を用いると一酸化炭素が発生しやすい。水分を含んだ二酸化炭素吸収剤では一酸化炭素は発生しない。乾燥した二酸化炭素吸収剤は使用すべきではない。

⑥ 消化器症状

術後悪心・嘔吐が起こることがある。

⑦ 本邦でみられていない海外での副作用報告

- a) 術後イレウス(米国、ドイツの添付文書より)

- b) 白血球の増加(ドイツの添付文書より) 1
- c) 知的機能のわずかな低下(米国の添付文書より) 2

(4) 併用注意薬物 3

① アドレナリン 4

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

② 非脱分極性筋弛緩薬 7

イソフルランは非脱分極性筋弛緩薬の作用を増強するため、本薬による麻酔中に非脱分極性筋弛緩薬を投与する場合には減量する。 8

(5) 高齢者 9

副作用発現率は年齢と相関して高くなるので注意すること。 10

5) 参考文献 12

- 1) Cameron CB, Robinson S, Gregory GA : The minimum anesthetic concentration of isoflurane in children. *Anesth Analg* 1984;63:418-420 13
- 2) Stevens WD, Dolan WM, Gibbons RT, et al : Minimum alveolar concentrations (MAC) of isoflurane with and without nitrous oxide in patients of various ages. *Anesthesiology*;1975:197-200 14
- 3) Zhou HH, Norman P, DeLima LG, et al : The minimum alveolar concentration of isoflurane in patients undergoing bilateral tubal ligation in the postpartum period. *Anesthesiology* 1995;82:1363-1368 16
- 4) Detsh O, Schneider G, Werner C, et al : Increasing isoflurane concentration may cause paradoxical increase in the EEG bispectral index in surgical patients. *Br J Anaesth* 2000;84:33-37 19
- 5) Murphy FL Jr, Kennell EM, Johnstone RE, et al: The effects of enflurane, isoflurane, and halothane on cerebral blood flow and metabolism in man. *Abstracts of Scientific Papers, annual meeting of the American Society of Anesthesiologists, 1974*, pp 61-62 20
- 6) Todd MM, Drummond JC : A comparison of the cerebrovascular and metabolic effects of halothane and isoflurane in the cat. *Anesthesiology* 1984;60:276-282. (動物実験) 22
- 7) Noldge GFE, Priebe HJ, Kopp KH : Differences in effects of isoflurane and enflurane on splanchnic oxygenation and hepatic metabolism in the pig. *Anesth Analg* 1990;71:258-267 (動物実験) 25
- 8) Matsumoto N, Koizumi M, Sugai M : Hepatolobectomy-induced depression of hepatic circulation and metabolism in the dog is counteracted by isoflurane, but not by halothane. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:850-854 (動物実験) 26
- 9) 酒井資之, 大隅昭幸, 矢野博文, 他 : イソフルレンの吸収, 分解, 排泄に関する臨床的研究. *麻酔* 1987;36:1560-1565 28
- 10) 興水健治 : 抗痙攣薬. *救急医学* 2008;30:825-829 29
- 11) Mirsattari SM, Sharpe MD, Young B : Treatment of refractory status epilepticus with unhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Arch Neurol* 2004;61:1254-1259 30
- 12) Johnston RR, Eger EI II, Wilson C : A comparative interaction of epinephrine with enflurane, isoflurane, and halothane in man. *Anesth Analg* 1976;55:709-712 32

セボフルラン sevoflurane

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

1) 薬理作用

(1) 作用機序

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

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

しかし、原因の相互作用については未だ不明である。

(2) 薬効

①麻酔作用

50%の患者が侵害刺激(外科的執刀)に対して体動を示す吸入麻酔薬の最小肺胞内濃度(MAC)は、純酸素吸入と併用した際、25歳で2.6%、40歳で2.1%と報告されている³⁾。セボフルランでは年齢が10歳上がると、MACが7.2%減少する⁴⁾。

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

②中枢神経系への作用

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

③呼吸・循環器系への作用

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

④筋弛緩作用

筋弛緩薬の作用時間を延長し、単独でも筋弛緩作用を示す。

⑤臓器保護作用

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

⑥抗炎症作用

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

(3) 薬物動態

約3～5%のセボフルランが体内で代謝され、残りは呼気中に排泄される。代謝は主として肝のCYP2E1を介して行われる。代謝されたセボフルランは無機フッ素として尿中に排泄される。血中無機フッ素濃度は投与終了後2時間でピークとなり、48時間で前値に回復する。無機フッ素の半減期は健康人で21時間であるが、肝機能障害患者で23時間、高齢者で24時間、腎機能低下患者では33時間に延長する。

2) 適応

適応は全身麻酔のみとされている。

(1) 全身麻酔の導入および維持

(2) 喘息急性増悪(重篤発作)

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

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

②NIH(National Institute of Health)による「喘息の診断・管理ガイドライン(Guideline for Diagnosis and Management of Asthma)」において吸入麻酔薬を用いた全身麻酔の適応についての記述はみられない。UpToDate(<http://www.uptodate.com/home/index.html>)によれば、重症の喘息に対する麻酔の応用は1930年代より試みられているが、吸入麻酔薬については症例報告、動物実験モデルの他に

十分な根拠がなく、代替的、実験的治療の範疇と考えられる¹³⁻¹⁷⁾。

3) 使用法

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

(1) 麻酔導入

導入におけるセボフルランの使用は次のように行う。

① 従来の急速導入法での併用

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

② 急速吸入導入

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

a) 導入時の濃度

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

b) 緩徐導入に関する注意

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

(2) 麻酔維持

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

(3) その他

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

4) 注意点

(1) 基本的注意点

① 術前の絶飲食

② 麻酔の深度は手術・検査・患者の状態を考慮して調節する。

③ MAC の年齢依存

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

④ 高濃度セボフルラン投与時の注意

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

a) セボフルラン投与の中止

b) 気道確保

c) 補助または調節呼吸による酸素投与

d) 循環機能の維持

⑤ 他の薬剤・麻酔法との併用

鎮痛薬(フェンタニル、レミフェンタニル)、 $\alpha 2$ アゴニスト、硬膜外麻酔の併用は、セボフルランのMACを低下させる。

⑥ 麻酔回路の異常発熱・発火

欧米において、非常にまれに、乾燥した二酸化炭素吸着剤とともにセボフルランを使用したときに、麻酔回路が異常発熱・発火した事例が報告された。現在まで、日本国内での報告はなされておらず、その原因のみならずセボフルランとの因果関係もまったく不明である。吸入麻酔薬を使用する際の一般的な注意として、二酸化炭素吸着装置の温度を定期的にチェックする必要がある。詳細は米国FDAのホームページ(<http://www.fda.gov/medwatch>)を参照。

(2) 禁忌

悪性高熱症およびその疑いのある患者

(3) 副作用

① 重大な副作用

悪性高熱、横紋筋融解現象、ショック、アナフィラキシー様症状	1
②その他の副作用	2
③腎障害	3
④肝・腎機能	4
セボフルランを使用した麻酔管理では、術後肝機能に重大な副作用はみられなかった ²⁶⁾ 。腎機能に対しては体内代謝産物である血清無機フッ素と、二酸化炭素吸着剤との反応で生じるCompound A の影響が議論されている ^{27,28)} 。	5
Compound A の産生に関係した全ての要素(セボフルラン投与時間、新鮮ガス流量、使用セボフルラン濃度、二酸化炭素吸着剤の種類)について注意する必要がある。ただし、無機フッ素の腎毒性に関しては、現在では使用されないメトキシフルランのデータが外挿される形で議論が行われており、セボフルランによる高無機フッ素血症により明らかな腎障害を生じたとする大規模な研究結果はない。また、Compound A による腎障害も動物実験でしか証明されておらず、ヒトにおいて両者の関係を直接証明した比較対照研究はない ²⁹⁾ 。	6
a) 新鮮ガス流量 2 L/min 以下の低流量麻酔では、セボフルラン使用量が 2 MAC/hr を超えないようにする(米国における使用基準)。	7
b) 新鮮ガス流量 1 L/min 以下の低流量麻酔は推奨できない(米国における使用基準)。	8
c) 血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上の患者での安全性は確立されていない(米国における使用基準)。	9
d) Compound A の産生量はソーダライムよりも、バラライムで増加する。	10
(4) 痙攣	11
セボフルランはイソフルランに比べて強い異常脳波誘発作用がある ⁵⁾ 。小児または若年者、痙攣の既往のある患者での使用では痙攣誘発の可能性のあることに注意する。	12
(5) 高齢者	13
高齢者では MAC が低下することを考慮し、患者の状態を注意深く観察しながら投与濃度を調節する。特に、亜酸化窒素併用時には非併用時よりMAC 低下の程度が大きいに注意する必要がある。	14
5) 参考文献	15
1) Campagna JA, Miller KW, Forman SA : Mechanisms of action of inhaled anesthetics. N Engl J Med 2003;348:2110-2124	16
2) Palanca BJA, Avidan MS, Mashour GA : Human neural correlates of sevoflurane-induced unconsciousness. Br J Anaesth 2017;119:573-582	17
3) Nickalls RWD, Mapleson WW : Age-related iso-MAC charts for isoflurane, sevoflurane and desflurane in man. Br J Anaesth 2003;91:170-174	18
4) Eger EI : Age, minimum alveolar anesthetic concentration, and minimum alveolar anesthetic concentration-awake. Anesth Analg 2001;93:947-53	19
5) Iijima T, Nakamura Z, Iwao Y, et al : The epileptogenic properties of the volatile anesthetics sevoflurane and isoflurane in patient with epilepsy. Anesth Analg 2000;91:989-995	20
6) Doi M, Ikeda K : Airway irritation produced by volatile anaesthetics during brief inhalation : Comparison of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane. Can J Anaesth 1993;40:122-126	21
7) Katoh T, Ikeda K : A comparison of sevoflurane with halothane, enflurane, and isoflurane on bronchoconstriction caused by histamine. Can J Anaesth 1994;41:1214-1219	22
8) Hayashi Y, Sumikawa K, Tashiro C, et al : Arrhythmogenic threshold of epinephrine during sevoflurane, enflurane, and isoflurane anesthesia in dogs. Anesthesiology 1988;69:145-147	23
9) Bonanni A, Signori A, Alicino C, et al : Volatile anesthetics versus propofol for cardiac surgery with cardiopulmonary bypass -Meta-analysis of randomized trials-. Anesthesiology 2020;132:1429-1446	24
10) Landoni G, Lomivorotov VV, Neto N, et al : Volatile anesthetics versus total intravenous anesthesia for cardiac surgery. N Engl J Med 2019;380:1214-1225	25
11) De Conno E, Steuer MP, Wittlinger M, et al : Anesthetic-induced improvement of the inflammatory response to one-lung ventilation. Anesthesiology 2009;110:1316-1326	26
12) de la Gala F, Pineiro P, Reyes A, et al : Postoperative pulmonary complications, pulmonary and systemic inflammatory responses after lung resection surgery with prolonged one-lung ventilation. Randomized controlled trial comparing intravenous and inhalational anesthesia. Br J Anaesth 2017;119:655-663	27
13) Rosseel P, Lauwers LF, Baute L : Halothane treatment in life-threatening asthma. Intensive Care Med 1985;11:241-246 (症例報告)	28
14) Hirshman CA, Bergman NA : Halothane and enflurane protect against bronchospasm in an asthma dog model. Anesth Analg 1978;57:629-633 (動物実験)	29
15) Bierman MI, Brown M, Moren O, et al : Prolonged isoflurane anesthesia in status asthmaticus. Crit Care Med 1986;14:832-833 (症例)	30

報告)	1
16) Habre W, Wildhaber JH, Sly PD : Prevention of methacholine-induced changes in respiratory mechanics in piglets : a comparison of sevoflurane and halothane. <i>Anesthesiology</i> 1997;87:585-590 (動物実験)	2 3
17) Shankar V, Churchwell KB, Deshpande JK : Isoflurane therapy for severe refractory status asthmaticus in children. <i>Intensive Care Med</i> 2006;32:927-933 (症例報告)	4 5
18) Thwaites A, Edmonds S, Smith I : Inhalation induction with sevoflurane : A double-blind comparison with propofol. <i>Br J Anaesth</i> 1997;78:356-361	6 7
19) Hall JE, Ebert T, Harmer M : Induction characteristics with 3% and 8% sevoflurane in adults : An evaluation of the second stage of anaesthesia and its haemodynamic consequences. <i>Anaesthesia</i> 2000;55:545-550	8 9
20) Yurino M, Kimura H : Induction of anesthesia with sevoflurane, nitrous oxide, and oxygen a comparison of spontaneous ventilation and vital capacity rapid inhalation induction (VCR II) techniques. <i>Anesth Analg</i> 1993;76:598-601	10 11
21) Yang XL, Ma HX, Yang ZB, et al : Comparison of minimum alveolar concentration between intravenous isoflurane lipid emulsion and inhaled isoflurane in dogs. <i>Anesthesiology</i> 2006;104:482-487 (動物実験)	12 13
22) Zhou JX, Luo NF, Liang XM, et al : The efficacy and safety of intravenous emulsified isoflurane in rats. <i>Anesth Analg</i> 2006;102:129-134 (動物実験)	14 15
23) Dwyer R, Coppel DL : Intravenous injection of liquid halothane. <i>Anesth Analg</i> 1989;69:250-255 (症例報告)	16
24) Sutton J, Harrison GA, Hickle JB : Accidental intravenous injection of halothane. <i>Br J Anaesth</i> 1971;43:513-520 (症例報告)	17
25) Suwa K : Epidurally administered halothane vapor potentiates mepivacaine-induced anesthesia : a report of 10 cases. <i>J Anesth</i> 1988;2:90-93 (症例報告)	18 19
26) Suttner SW, Schmidt CC, Boldt J, et al : Low-flow desflurane and sevoflurane anesthesia minimally affect hepatic integrity and function in elderly patients. <i>Anesth Analg</i> 2000;91:206-212	20 21
27) Mazze RI, Jamison RL : Low-flow (1L/min) sevoflurane : Is it safe <i>Anesthesiology</i> 1997;86:1225-1227	22
28) Eger EI. Compound A : Does it matter? <i>Can J Anaesth</i> 2001;48:427-430	23
29) Higuchi H, Adachi Y, Wada H, et al : The effects of low-flow sevoflurane and isoflurane anesthesia on renal function in patients with stable moderate renal insufficiency. <i>Anesth Analg</i> 2001;92:650-655	24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51

デスフルラン desflurane

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

1) 薬理作用

(1) 作用機序

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

(2) 薬効

①麻酔作用

健康成人及び手術患者で麻酔の導入及び覚醒は非常に速やかである。麻酔深度は容易に調節できる。最小肺泡濃度(MAC)は純酸素併用下で9ヶ月で10.0%、4歳で8.6%、25歳で7.3%、45歳で6.0%、70歳で5.2%と年齢を経るにつれて減少する¹⁾。MACが6.0%と高いこと、血液/ガス分配係数が0.45と小さいことにより、迅速な麻酔薬の調節と覚醒が可能である。

②中枢神経への作用

脳波上、痙攣波を誘発するとの報告はない。脳血流はヒトにおいて1.0MACのデスフルラン投与下では20%低下する²⁾。1.0MACにおけるPaCO₂への反応性は保たれる³⁾ため、過換気により頭蓋内圧を低下させうる。

③呼吸への作用

麻酔深度が深まるにつれ、呼吸抑制が生じる。気道刺激作用があり、咳嗽や喉頭痙攣などを誘発することがある。気管支拡張作用については、1.0MACでは気道抵抗を低下させたが、2.0MACでは気道抵抗を増加させたとの報告がある⁴⁾。したがって、高濃度の投与は慎重に行う必要がある。

④循環への作用

心筋収縮力を抑制するが、心拍数は増加し、左室後負荷が低下することにより1MAC程度では心拍出量は維持される⁵⁾。末梢血管抵抗は低下し、濃度依存性に血圧を低下させる。心筋のアドレナリンに対する感受性を高めるが、7～13μg/kg以下のアドレナリン投与では心室性不整脈を有意に誘発しない。またQTc間隔延長作用は他の揮発性吸入麻酔薬と同様である⁶⁾。

⑤肝臓への作用

プロポフォールと比較して、肝血流を減少させる可能性がある⁷⁾が、肝臓での酸素消費量増加を抑え、術後の肝酵素上昇を抑えることが示唆されている。フッ化吸入麻酔薬の中で最も酸化的代謝を受ける程度が低く、最も肝障害の発生頻度が低い⁸⁾。

⑥腎臓への作用

生体での安定性が高く、ほとんど代謝されないため、無機フッ素の産生はごくわずかで、腎毒性の可能性は少ない。

⑦免疫系への作用

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

(3) 薬物動態

①分布

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

②代謝

デスフルランの化学構造は、イソフルランの塩素原子がフッ素原子に置き換わったものであり、この炭素フッ素結合がイソフルランと比較して代謝による分解を受けにくい要因となっている。構造の安定性と血液、組織への溶解性の低さから生体内代謝率は0.02%ときわめて低い¹¹⁾。この0.02%は主に肝のCYP_{2E1}により代謝される。デスフルランが体内で代謝されている唯一の根拠は、尿中トリフルオロ酢酸濃度の測定であるが、イソフルランの約1/50から1/10しか代謝されない¹²⁾。

2) 適応

全身麻酔の維持

気道刺激性が強いので、基本的に全身麻酔のマスク導入(小児では緩徐導入を含む)には適さない。

3) 用法

(1) 麻酔導入

①静脈麻酔薬により意識消失を得た後、デスフルランを3%から開始し、適切な麻酔深度が得られるよう患者の全身状態を観察しながら、徐々に増加させる。意識消失には2.4%、外科的手術への適応には2.5～8.5%の濃度が必要とされる。

②6%以上の濃度で、咳、息ごらえ、喉頭痙攣などの気道症状¹³⁾、頻脈、血圧上昇がみられることがあるため¹⁴⁾、高濃度の投与は避けるのが望ましい。この気道症状、循環動態の変化は麻薬の併用により抑制される。基本的に緩徐導入には適さない。

(2) 麻酔維持	1
患者の臨床兆候を観察しながら、酸素・空気または酸素・亜酸化窒素と併用し、外科的麻酔状態を維持する。デスフルランは、化学的に安定しており、麻酔中の体内吸収も少なく調節性がよく、低流量麻酔に適している。	2 3 4
4) 注意点	5
(1) 基本的注意点	6
① 肝炎	7
ハロゲン化麻酔薬使用歴のある患者で肝炎があらわれる可能性がある。	8
② 周期の高カリウム血症があらわれる可能性がある。神経筋疾患のある患者での高カリウム血症のリスクは上昇する。	9
③ 腫瘍等の合併のある患者での頭蓋内圧の上昇 ¹⁵⁾ 。	10
④ 悪性高熱症	11
悪性高熱症を引き起こす可能性の高い患者への使用を避ける。スキサメトリウム塩化物の併用で悪性高熱症の発生率が高まるが、全例ではない。	12 13
⑤ 呼吸抑制	14
用量依存性に呼吸抑制を引き起こし、低酸素もしくは高二酸化炭素血症に対する反応が鈍化する。低酸素肺血管収縮が鈍化し、肺循環におけるシャントが増加するが、in vivo の研究ではその作用はほとんどないかあるいは全く認められず、開胸術や一側肺換気を受ける患者で吸入麻酔薬が安全に使用できるとする結果も多く発表されている ¹⁶⁻¹⁸⁾ 。	15 16 17
⑥ 心血管病変のある患者もしくは頻脈、高血圧患者への単独での使用は回避する。1MAC を超える濃度では血中カテコラミン濃度の上昇により一過性の血圧上昇および心拍数上昇が起こる。また末梢血管拡張による低血圧の発現は、麻酔量または麻酔深度に依存する。	18 19
⑦ 6～7%のデスフルランによるマスク導入は、セボフルラン、イソフルランと比較して、咳、痙攣、咽頭痙攣、息止め、分泌物増加等の副作用の併発が多い ¹⁹⁾ 。このためマスク導入には適さない。	20 21
⑧ 2MAC の濃度でセボフルラン、イソフルランではみられない気管収縮反応が起こる ⁴⁾ 。	22
⑨ 挿管下の喫煙者における気道内圧減少がみられないため、喫煙者への麻酔維持の目的での使用は他のセボフルランなどの揮発性吸入麻酔薬と比較して適応は少ない ²⁰⁾ 。	23 24
⑩ 大気圧下のデスフルランの沸点は 22.8℃ と低いいため、投与の際には加熱装置を有するデスフルラン専用の気化器を使用する。	25
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るため、炭素吸着装置の交換をソーダライムの色の変化に関わらず、製品ガイドラインに従い交換する必要がある。	26 27
(2) 禁忌	28
① ハロゲン化麻酔薬での異常反応歴	29
② 悪性高熱症の既往歴	30
(3) 副作用	31
① 重大な副作用	32
悪性高熱症、高カリウム血症、重篤な不整脈、横紋筋融解症、アナフィラキシー、肝機能障害、喉頭痙攣	33
② 呼吸器症状	34
高濃度の投与により咳嗽、息こらえ、喉頭痙攣などが起こることがある。	35
③ 循環器症状	36
高濃度の投与により、頻脈、血圧上昇が起こることがある。	37
④ 消化器症状	38
術後嘔気・嘔吐が起こることがある。	39
(4) 高齢者	40
導入では他の麻酔薬と同様に循環変動をきたしやすいので注意が必要である。高齢者では MAC が低下することを考慮し、患者の状態に注意しながら、投与濃度を調整する。吸入麻酔薬を比較する場合、認知機能の回復にははっきりとした差はみられないが、デスフルランは最も覚醒が速いとされている ²¹⁾ 。	41 42 43 44
5) 参考文献	45
1) Rampil IJ : I-653 MAC study in patients. (海外資料 02, バクスター株式会社社内資料)	46
2) Gold MI, Abello D, Herrington C : Minimum alveolar concentration of desflurane in patients older than 65 yr. Anesthesiology. 1993;79:710-714	47 48
3) Mielck F, Stephan H, Buhre W, et al : Effect of 1 MAC desflurane on cerebral metabolism, blood flow and carbon dioxide reactivity in humans. Br J Anaesth 1998;81:155-160	49 50
4) Dikmen Y, Eminoglu E, Salioglu Z, et al : Pulmonary mechanics during isoflurane, sevoflurane and desflurane anaesthesia.	51

Anaesthesia 2003;58:745-748	1
5) Hettrick DA, Pagel PS, Warltier DC : Desflurane, sevoflurane, and isoflurane impair canine left ventricular-arterial coupling and mechanical efficiency. Anesthesiology 1996;85:403-413 (動物実験)	2 3
6) Owczuk R, Wujtewicz MA, Sawicka W, et al : The influence of desflurane on QTc interval. Anesth Analg 2005;101:419-422	4
7) Meierhenrich R, Gauss A, Muhling B, et al : The effect of propofol and desflurane anaesthesia on human hepatic blood flow: a pilot study. Anaesthesia 2010;65:1085-1093	5 6
8) Njoku D, Laster MJ, Gong DH et al: Biotransformation of halothane, enflurane, isoflurane, and desflurane to trifluoroacetylated liver protein: Association between protein acylation and hepatic injury. Anesth Analg 1997;84:173-178 (動物実験)	7 8
9) Baki ED, Aldemir M, Kokulu S et al: Comparison of the effects of desflurane and propofol anesthesia on the inflammatory response and S100 β protein during coronary artery bypass grafting. Inflammation 2013;36:1327-1333	9 10
10) 術患者を対象とした BLM-240 の安全性及び薬物動態の検討 (第 I / II 相臨床試験) (国内試験 001, パクスター株式会社社内資料)	11
11) Preckel B, Bolten J : Pharmacology of modern volatile anaesthetics. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2005;19:331-348	12
12) Sutton TS, Koblin DD, Gruenke LD, et al : Fluoride metabolites after prolonged exposure of volunteers and patients to desflurane. Anesth Analg 1991;73:180-185	13 14
13) Bunting HE, Kelly MC, Milligan KR : Effects of nebulized lignocaine on airway irritation and hemodynamic changes during induction of anesthesia with desflurane. Br J Anaesth 1995;75:631-633	15 16
14) Moore MA, Weiskopf RB, Eger II EI, et al : Rapid 1% increases of end-tidal desflurane concentration to greater than 5% transiently increase heart rate and blood pressure in humans. Anesthesiology 1994;81:94-98	17 18
15) Muzzi DA, Losasso TJ, Dietz NM, et al : The effect of desflurane and isoflurane on cerebrospinal fluid pressure in humans with supratentorial mass lesions. Anesthesiology 1992;76:720-724	19 20
16) Beck DH, Doepfmer UR, Sinemus C, et al: Effects of sevoflurane and propofol on pulmonary shunt fraction during one-lung ventilation for thoracic surgery. Br J Anaesth 2001;86:38-43	21 22
17) Benumof JL, Augustine SD, Gibbons JA: Halothane and isoflurane only slightly impair arterial oxygenation during one-lung ventilation in patient undergoing thoracotomy. Anesthesiology 1987;67:910-915	23 24
18) Reid CW, Slinger PD, Lenis S: A comparison of the effects of propofol-alfentanil versus isoflurane anesthesia on arterial oxygenation during one-lung ventilation. J cardiothorac Vasc Anesth 1996;10:860-863	25 26
19) Rampil IJ, Lockhart SH, Zwass MS, et al : Clinical characteristics of desflurane in surgical patients: minimum alveolar concentration. Anesthesiology 1991;74:429-433	27 28
20) Goff MJ, Arain SR, Ficke DJ, et al : Absence of bronchodilation during desflurane anesthesia : a comparison to sevoflurane and thiopental. Anesthesiology 2000;93:404-408	29 30
21) Chen X, Zhao M, White PF, et al: The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients: A comparison of desflurane and sevoflurane. Anesth Analg 2001;93:1489-1494	31 32

ヘリウム helium

1) 薬理作用

(1) 作用機序¹⁾

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

(2) 薬効

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

(3) 薬物動態

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

2) 適応¹⁾

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

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

(3) 消耗性肺疾患における呼吸仕事量軽減⁵⁾

(4) 気道のレーザー治療

(5) MRI検査での造影剤

(6) 潜水作業での酸素の希釈剤

(7) 呼吸機能検査

既知の濃度のヘリウムを吸入させ、呼気中のヘリウムの希釈程度の測定から、特に残気量、機能的残気量の測定などを行う⁹⁾。

3) 用法¹⁾

(1) 呼吸機能検査

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

(2) 呼吸管理

ヘリウムを用いた呼吸管理では、安全性確保のため、酸素を21%以上含有させたヘリウム+酸素の混合ガスを用いることが必須である。

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

(3) 無気肺防止

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

(4) 呼吸仕事を軽減

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

(5) レーザー手術

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

(6) MRI検査の造影剤

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

(7) 高圧環境での利用

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

4) 注意点**(1) 基本的注意点**

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

(2) 禁忌

報告がない。

(3) 副作用

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

5) 参考文献

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

亜酸化窒素 nitrous oxide (別名:笑気)

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

1) 薬理作用

(1) 作用機序^{1,2)}

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

(2) 薬効

①麻酔作用

亜酸化窒素は強力な鎮痛薬であるが、鎮静・催眠作用は弱い。最小肺胞濃度(MAC)は105~110%である³⁾。引火性・爆発性はない。ただし助燃性がある。

②中枢神経に対する作用

中枢神経に及ぼす麻酔作用は弱いが、聴覚、視覚、触覚そして痛覚を抑制する⁴⁾。脳波上では棘波の出現を抑制し、脳代謝を抑制する⁵⁾。また、脳血流を若干増加させるが、頭蓋内圧を上昇させる直接的な原因とはならない⁶⁾。

③循環器系に対する作用

高濃度では心筋抑制作用があるが⁷⁾、同時に交感神経刺激作用によって末梢血管が収縮し末梢血管抵抗が増加するため単独使用で血圧が低下することは少ない⁸⁾。血中カテコラミンのうち、ノルアドレナリンを軽度上昇させる⁹⁾。低酸素や二酸化炭素蓄積がない限り、心拍数、心拍出量に変化はなく、アドレナリンに対する感受性亢進もない。

④呼吸器系に対する作用

鼻・咽頭・気管に対する刺激は少なく、喉頭痙攣の危険も少ない。また気道分泌の増加はなく、気管支纖毛運動を抑制しない¹⁰⁾。呼吸筋に対する直接的な抑制作用はなく、低酸素性肺血管収縮にはほとんど影響しない¹¹⁾。

⑤消化器系に対する作用

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

⑥骨格筋、呼吸、心血管系、血液、腎に対してはほとんど作用を示さないが、長期投与の場合、骨髄抑制作用がある¹⁴⁾。

(3) 薬物動態

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

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

③また、排泄は吸収と同じパターンをとる。生体内代謝率は0.002%ときわめて微量であるが、腸内細菌によって分解される¹⁵⁾。

2) 適応

(1) 麻酔の導入と維持

(2) 鎮痛

3) 使用法

(1) 麻酔の導入と維持

亜酸化窒素は通常麻酔器に接続して使用する。

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

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

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

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

(2) 鎮痛 3

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

4) 注意点 10

(1) 基本的注意点 11

①二次ガス効果(second gas effect) 12

亜酸化窒素は急速に肺胞から血液中に移行するため、他の吸入麻酔薬(例えばセボフルラン、イソフルラン)の肺胞分圧の上昇を早める。これは亜酸化窒素の濃度に依存し、濃度の上昇により他の吸入麻酔薬のMACを低下させることができる¹⁸⁾。 13
14

②拡散性低酸素症(diffusion hypoxia) 15

亜酸化窒素を投与終了した直後に十分な酸素投与を怠ると拡散性低酸素血症を起こす可能性がある。これは亜酸化窒素の吸入を中止した初期のころに起こる亜酸化窒素の血液から肺胞への大量の移行によって、肺胞の酸素分圧(PaO₂)が希釈されて、動脈血酸素分圧(PaO₂)が低下することによる¹⁹⁾。亜酸化窒素の投与終了後には100%酸素を5分以上投与する^{20,21)}。 16
17
18

③助燃性があるため、レーザー手術には使用しない方がよい。 19

④本薬を吸入中は、酸素の吸気中濃度を必ず20%以上に保つ。 20

⑤慎重投与 21

次の患者には慎重に投与する。 22

a) ビタミンB12欠乏症の患者 23

ビタミンB12の不活性化により造血機能障害や神経障害を起こすことがある²²⁾ので、患者の観察を十分にを行い、このような症状があらわれた場合にはビタミンB12を投与するなど適切な処置を行うこと。 24
25

b) 造血機能障害のある患者 26

本薬の副作用が強くあらわれることがある。 27

c) 耳管閉塞、気胸、腸閉塞、気脳症等、体内に窒素の存在する閉鎖腔のある患者^{23,24)} 28

亜酸化窒素の血液/ガス分配係数は0.47と、他の吸入麻酔薬と比較すると小さいが、空気に約80%含まれている窒素(0.014)と比較すると34倍である。これは何らかの閉鎖腔がある場合に亜酸化窒素を併用した吸入麻酔を行うと、窒素が閉鎖腔を離れて血液に入り込む速度よりも34倍の速さで亜酸化窒素が血液から閉鎖腔に入り込むことを意味する。その結果、空気で満たされた閉鎖腔の容積が拡大または内圧が上昇する。弾力性のある隔壁を有する空気で満たされた閉鎖腔(腸内ガス、気胸、肺泡性嚢胞、空気塞栓)であれば容積が拡大し、逆に弾力性のない隔壁を有する空気で満たされた閉鎖腔(中耳、脳室、テント上硬膜下腔)であれば内圧が上昇する。 29
30
31
32
33

(2) 禁忌 34

禁忌は特にない。 35

(3) 副作用 36

①造血機能障害(顆粒球や血小板の減少等) 37

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

②嘔気・嘔吐 40

消化器(覚醒時)系では嘔気・嘔吐がみられることがある。原則としてあらかじめ絶食させておく¹²⁾。 41

③精神神経系では末梢神経障害がみられることがある。 42

(4) 高齢者 43

使用可能である。 44

(5) その他の注意 45

①静脈麻酔薬であるプロポフォールと本薬を併用すると、麻酔作用が増強されたり、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧および心拍出量が低下することがあるので、併用する場合には、プロポフォールの投与速度を減速するなど慎重に投与する。 46
47

②手術室勤務者の亜酸化窒素による各種副作用を防止するために、麻酔中は手術室内の換気を十分にを行い、できれば麻酔ガス排出システムを整備し、手術室内の麻酔ガス濃度を低濃度に保つ必要がある。職業的に、数年にわたり本薬に曝露された女性で、自然産産率が高いことが報告されている。 48
49
50

③亜酸化窒素は反復摂取の体験により、依存性が生じることがある。 51

- ④本薬の体内閉鎖腔内圧上昇作用により、全身麻酔中に気胸を起こしたとの報告¹⁶⁾がある。 1
- ⑤本薬の長期間(3カ月~数年)の摂取下で、亜急性脊髄変性様の神経障害が観察されている。 2
- ⑥仰臥位での開頭術において、本薬の体内閉鎖腔内圧上昇作用により術後に緊張性気脳症が発症したとの報告がある。 3
- ⑦ヒトにおいては持続吸入開始4日目に顆粒球や血小板の減少等の骨髄機能障害が認められるが、吸入を中止すれば3~4日で寛解がみられるとの報告がある。総じてヒトにおける連続吸入は、48時間以内にとどめるのが望ましいとされている。 4
5
- ⑧本薬のカフ内への拡散によりカフ内圧が高まり、カフの変形、破裂、その他のトラブルが生じることがあるので十分注意する。 6
- ⑨亜酸化窒素が高濃度で存在し、かつ可燃物が存在する部位では、電気メス等の火気を使用しない。 7
- ⑩本薬は液化ガスのため、容器は立てて使用する。 8
- ⑪容器には転倒、落下等による衝撃を与えない。 9
- ⑫バルブその他、ガスの直接触れる所には、油脂、有機物等が付着しないよう注意する。 10
- ⑬使用するときはバルブをゆっくり全開にし、使用を停止するときや、容器が空になったときはバルブを全閉にする。 11
- ⑭万一、ガス漏れまたは安全弁よりガスが吹き出したときは、凍傷に注意しながら、容器を立てたまま風通しのよい安全な場所に移し、直ちに販売店に連絡する。 12
13
14

5) 参考文献

- 1) 佐藤公道：全身麻酔薬。田中千賀子，加藤隆一 編，NEW 薬理学。南江堂，1994，pp341-348 16
- 2) 兵頭正義：11 章 吸入麻酔薬(各論)1 笑気。兵頭正義：麻酔科学。金芳堂，1991，pp171-175 17
- 3) Eger El II, Saidman LJ, Brandstater B: Minimum alveolar anesthetic concentration: A standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 1965;26:756-763 18
19
- 4) Baskett PJ, Bennett JA: Pain relief in hospital: The more widespread use of nitrous oxide. *Br Med J* 1971;29:509-511 20
- 5) Peterson DO, Drummond JC, Todd MM: The effects of halothane, enflurane, isoflurane, and nitrous oxide on somatosensory evoked potentials in humans. *Anesthesiology* 1986;65:35-40 21
22
- 6) Smith AL, Wollman H: Cerebral blood flow and metabolism: Effects of anesthetic drugs and techniques. *Anesthesiology* 1972;36:378-400 23
24
- 7) Carton EG, Wanek LA, Housmans PR: Effects of nitrous oxide on contractility, relaxation and the intracellular calcium transient of isolated mammalian ventricular myocardium. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;257:843-849 25
26
- 8) Smith NT, Eger El II, Stoelting RK, et al: The cardiovascular and sympathomimetic responses to the addition of nitrous oxide to halothane in man. *Anesthesiology* 1970;32:410-421 27
28
- 9) Ebert TJ: Differential effects of nitrous oxide on baroreflex control of heart rate and peripheral sympathetic nerve activity in humans. *Anesthesiology* 1990;72:16-22 29
30
- 10) Forbes AR, Horrigan RW: Mucociliary flow in the trachea during anesthesia with enflurane, ether, nitrous oxide, and morphine. *Anesthesiology* 1977;46:319-321 31
32
- 11) Hurtig JB, Tait AR, Loh L, et al: Reduction of hypoxic pulmonary vasoconstriction by nitrous oxide administration in the isolated perfused cat lung. *Can Anaesth Soc J* 1977;24:540-549 33
34
- 12) Hartung J: Twenty-four of twenty seven studies show a greater incidence of emesis associated with nitrous oxide. *Anesth Analg* 1996;83:114-116 35
36
- 13) Peyton PJ, Wu CY: Nitrous oxide-related postoperative nausea and vomiting depends on duration of exposure. *Anesthesiology* 2014;120:1137-1145 37
38
- 14) O'Sullivan H, Jennings F, Ward K, et al: Human bone marrow biochemical function and megaloblastic hematopoiesis after nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1981;55:645-649 39
40
- 15) Drummond JT, Matthews RG: Nitrous oxide degradation by cobalamin-dependent methionine synthase: Characterization of the reactions and products in the inactivation reaction. *Biochemistry* 1994;33:3732-3741 41
42
- 16) 厚生省健康政策局医療技術開発室 監修，財団法人医療機器センター 編：医療ガス保安管理ハンドブック(改訂版)第4章医療ガス設備・機器。ぎょうせい，東京，1993，63-186 43
44
- 17) 奥田隆彦：全身麻酔中に気胸を起こした2症例。臨床麻酔 1991;15:95-96 (症例報告) 45
- 18) Epstein RM, Rackow H, Salanitro E, et al: Influence of the concentration effect on the uptake of anesthetic mixtures: The second gas effect. *Anesthesiology* 1964;25:364-371 46
47
- 19) Eger EIII: Uptake of inhaled anesthetics: The alveolar to inspired anesthetic difference; *Anesthetic Uptake and Action*, Baltimore, Williams & Wilkins, 1974; pp77-96 48
49
- 20) Becker DE, Rosenberg M: Nitrous oxide and the inhalation anesthetics. *Anesth Prog* 2008;55:124-131 50
- 21) Dunn-Russell T, Adair SM, Sams DR, et al: Oxygen saturation and diffusion hypoxia in children following nitrous oxide sedation. 51

Pediatr Dent 1993;15:88-92	1
22) Baum VC: When nitrous oxide is no laughing matter: nitrous oxide and pediatric anesthesia. Paediatr Anaesth 2007;17:824-30 830	2
23) Eger EI, Saidman LJ: Hazards of nitrous oxide anesthesia in bowel obstruction and pneumothorax. Anesthesiology 1965;26:61-66	3
24) Robin R, Seaberg RR, Freeman WR, et al: Permanent postoperative vision loss associated with expansion of intraocular gas in the presence of a nitrous oxide-containing anesthetic. Anesthesiology 2002;97:1309-1310 (症例報告)	4
	5
	6
	7
	8
	9
	10
	11
	12
	13
	14
	15
	16
	17
	18
	19
	20
	21
	22
	23
	24
	25
	26
	27
	28
	29
	30
	31
	32
	33
	34
	35
	36
	37
	38
	39
	40
	41
	42
	43
	44
	45
	46
	47
	48
	49
	50
	51

一酸化窒素 nitric oxide : NO

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

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

1) 薬理作用

(1) 作用機序

① 選択的肺血管拡張作用

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

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

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

② 肺酸化能改善作用

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

③ 血小板凝集能の抑制

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

(2) 薬効

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

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

(3) 薬物動態

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

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

2) 適応

新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善

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

成人症例：肺高血圧、右心不全となる症例、肺動脈が炎症を起こしている症例

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

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

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

3) 用法・用量

(1) 新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善

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

② 本剤吸入開始時の吸入酸素濃度 (FiO₂) は1.0 である。

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

④酸素化の改善に従い、5ppmに減量し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。	1
(2) 心臓手術の周術期における肺高血圧の改善	2
①小児：本剤は吸入濃度10ppmで吸入を開始し、十分な臨床効果が得られない場合は20ppmまで増量することができる。	3
②成人：本剤は吸入濃度20ppmで吸入を開始し、十分な臨床効果が得られない場合は40ppmまで増量することができる。	4
③症状に応じて、血行動態や酸素化が改善し、本治療から離脱可能となるまで継続する。なお、吸入期間は7日間程度までとする。 (NO吸入療法の保険対象の治療期間の上限は168時間を限度としている。医学的根拠に基づき限度を超えて算定する場合は症状詳記が必要であるがさらに48時間を限度として算定できる。)	5 6 7
④離脱の際には、血行動態及び酸素化の改善に従い、5ppmまで漸減する。その後さらに漸減し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。	8 9 10
4) 用法・用量に関連する注意	11
①本剤を用いる場合は、専用の一酸化窒素ガス管理システムを用いること。	12
②本剤の吸入濃度は、小児では20ppm、成人では40ppmを超えないこと。吸入濃度がこれらを超えると、メトヘモグロビン血症発生及び吸入二酸化窒素(NO_2)濃度増加の危険性が増加する。	13 14
③本剤の投与を急に終了又は中止すると、肺動脈圧の上昇又は酸素化の悪化がみられることがある(リバウンド現象)。肺動脈圧の上昇又は酸素化の悪化は本剤に反応しない患者においてもみられることがある。	15 16
④離脱の際には、吸気中NO濃度、吸気中 NO_2 濃度、 PaO_2 、血中メトヘモグロビン濃度(MetHb)等のモニタリング項目の評価を参考にすること。	17 18
⑤新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善	19
a) 吸入開始後4時間以降に動脈血酸素分圧(PaO_2) > 60mmHg又は経皮的動脈血酸素飽和度(SpO_2) > 92%になれば本剤の吸入濃度を5ppmに減量していく。	20 21
b) FiO_2 を減量し、 $\text{FiO}_2 = 0.4 - 0.6$ で $\text{PaO}_2 > 70\text{mmHg}$ になるまで本剤の吸入濃度は5ppmで維持する。	22
c) 離脱の際は、臨床的に安定していることを確認し、本剤を徐々に減量しながら慎重に終了する。終了前には FiO_2 を0.1増量してもよい。	23 24
d) 投与中止の際は、本剤の吸入濃度を1ppmまで徐々に減量すること。1ppm投与中、酸素化に変化がみられない場合は FiO_2 を0.1増量のうえ、本剤を中止し、患者の状態を十分に観察すること。酸素化が悪化する場合は本剤を5ppmで再開し12 - 24時間後に本治療の中止を再考すること。	25 26 27
⑥心臓手術の周術期における肺高血圧の改善	28
a) 本剤の効果は速で肺動脈やかに発現し、投与後5 - 20分で肺動脈圧の低下及び酸素化の改善がみられる。用いた用量で十分な効果が得られない場合、投与後10分以上あけて、増量することができる。本剤投与後30分間経過し、血行動態や酸素化の改善がみられない場合は、本剤の投与中止を検討すること。	29 30 31
b) 離脱の際は、本剤の吸入濃度を1ppmまで徐々に減量すること。1ppmで血行動態及び酸素化が安定している場合、12時間毎に離脱を試みること。	32 33 34
5) 禁忌	35
生命維持のために右-左シャントに完全に依存している心疾患を有する患者(右-左シャントの血流を減少させることにより血行動態が悪化し、致命的になるおそれがある。)	36 37 38
6) 副作用	39
メトヘモグロビン血症	40
肺から吸入されたNOは血中に拡散しヘモグロビンと結合して活性を失うが、このときにメトヘモグロビンが生じる。メトヘモグロビンはシアンなどの陰イオンと結合するが酸素とは結合しないため、血中MetHb濃度が上昇すると赤血球の酸素運能が低下する。新生児、未熟児ではメトヘモグロビン濃度が上昇しやすいので、頻りに血中MetHb濃度を測定する必要がある。正常値は1%以下で、血中MetHb濃度が2.5%を超える場合は、本剤吸入濃度の減量又は投与を中止すること。その後も改善がみられない場合には、必要に応じてビタミンC、メチレンブルー又は輸血で対処とすること。中毒性メトヘモグロビン血症に対してはメチレンブルーを1回1 - 2mg/kgを5分以上かけて静注する。	41 42 43 44 45 46 47
7) 妊婦	48
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。	49 50
8) 授乳婦	51

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

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

9) 参考文献

- 1) 医薬品インタビューフォーム アイノフロー[®]吸入用 800 ppm 4
- 2) Griffiths MJ, Evans TW : Inhaled nitric oxide therapy in adults. N Engl J Med. 2005;353:2683-2695 (Review) 5
- 3) Nichols DG, eds : Rogers' textbook of pediatric intensive care. 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2008, pp279, pp534-53 6
- 4) Argenziano M, Choudhri AF, Moazami N, et al : Randomized, double-blind trial of inhaled nitric oxide in LVAD recipients with pulmonary hypertension. Ann Thorac Surg. 1998;65:340-5 8
- 5) Antoniou T, Prokakis C, Athanasopoulos G, et al : Inhaled nitric oxide plus iloprost in the setting of post-left assist device right heart dysfunction. Ann Thorac Surg. 2012;94:792-8 10
- 6) Fattouch K, Sbraga F, Sampognaro R, et al : Treatment of pulmonary hypertension in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized, prospective, double-blind study. J Cardiovasc Med; 2006;7:119-23 12
- 7) Yoshimura N, Yamaguchi M, Oka S, et al : Inhaled nitric oxide therapy after Fontan-type operation. Surg Today 2005;35:31-35 14
- 8) Miller OI, Tang SF, Keech A, et al : Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery : a randomised double-blind study. Lancet 2000;356:1464-1469 15

空気 air

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序	2
①医療用としては合成空気(人工空気)と圧縮空気がある。特に圧縮空気は、窒素 78%(v/v)、酸素 21%(v/v)および不特定多種類の微量ガス1%(v/v)からなる混合ガスであるため、その作用機序は各物質により異なる。	3
②薬効	4
①窒素	5
吸入過多により分圧が上昇すると、いわゆる「窒素酔い」といわれる高度知能活動の遅滞が認められる。また高圧環境下で空気に曝露した場合も、同様の神経細胞に対する直接的作用が示唆されている ¹⁾ 。	6
②酸素	7
生体内でエネルギー発生のために使用される。	8
③その他の微量ガス	9
二酸化炭素以外に生体に対する影響はほとんどないとされる。	10
(3) 薬物動態	11
①空気は無色、無臭の気体、融点-213.0℃、沸点-194.4℃。肺から吸入される。	12
②窒素に関しては、生体内の蛋白質構成元素として多量に存在するものの、通常窒素ガスという形で人体に摂取・使用されることはない。	13
2) 適応	14
(1) 吸入麻酔薬のキャリアーガス	15
(2) 酸素と混合して人工呼吸時の換気混合ガス	16
(3) 高気圧酸素治療あるいはインキュベータの室内酸素濃度調節	17
3) 使用法	18
(1) 吸入麻酔薬のキャリアーガス	19
全身麻酔あるいは鎮静時の揮発性吸入麻酔薬のキャリアーガス、あるいは人工換気用ガスとして使用する。特に亜酸化窒素使用によるコストおよび環境汚染の問題、完全静脈麻酔法の発達等から麻酔中のキャリアーガスとして有用とされる ²⁾ 。	20
(2) 酸素と混合して人工呼吸時の換気混合ガス	21
高濃度酸素が肺や他臓器に損傷を与える可能性がある場合や、新生児や未熟児など酸素濃度を必要最小限にとどめたいときに酸素と混合し、濃度を適正化する。	22
(3) 圧縮空気の供給システム	23
コンプレッサで周囲の大気を圧縮し、リザーバータンクに貯める。エアクリーンユニット、エアドライヤ、除菌フィルターなどの空気洗浄装置を経て減圧して中央配管により供給される ⁴⁾ 。	24
(4) 合成空気(人工空気)の供給システム	25
液体窒素と液体酸素を気化させ、混合器で酸素 21±1%(v/v)、窒素 78±1%(v/v)に混合し、バッファタンクを通して中央配管により供給される ⁴⁾ 。	26
(5) 水分	27
圧縮空気の場合は大気中の水分が完全に除去されない可能性がある ⁶⁾ 。状況によっては配管や麻酔器および人工呼吸器内の結露の原因となる ⁶⁾ ので露点温度5℃以下(大気圧下での換算値)にするなど対策を行う ⁷⁾ 。	28
(6) 合成空気(人工空気)の原料の扱い	29
原料となる液化窒素および液化酸素の取り扱い上の注意はそれぞれに準じる。	30
(7) 合成空気(人工空気)の濃度比	31
酸素および窒素の濃度の一定化は混合器の性能による。安全装置である酸素濃度モニターの監視システムは必要である。	32
(8) 災害対策	33
災害時等に備え、予備のボンベの常備、予備供給装置のバックアップ設備(人工空気製造システム)の検討が必要である ⁸⁾ 。	34
4) 注意点	35
使用にあたっては、ガス名表示、塗色(高圧ガス保安法により空気ボンベの塗色はねずみ色と定められている。容器の刻印、配管の色(JIS規格により空気配管は黄色と定められる)等により空気であることを確かめる ⁹⁾ 。	36

(1) 医療ガスの安全管理について(合成空気(人工空気)と圧縮空気で共通)

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

(2) 圧縮空気

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

(3) 合成空気(人工空気)

上記(2)の微量ガス、不純物はほとんど含まれない。

5) 参考文献

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

酸素 oxygen

1) 薬理作用

(1) 作用機序

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

(2) 薬効

①低酸素症時の諸症状の改善¹⁾

②窒素と混合し、合成空気として使用する。

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

(3) 薬物動態

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

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

2) 適応

(1) 酸素療法・人工呼吸²⁾

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

(2) 手術・検査時の低酸素症の予防³⁾

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

(3) 早産児保育器への供給³⁾

(4) 高圧酸素療法⁴⁾

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

(5) 人工心肺

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

3) 使用法

(1) 始業点検

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

(2) 吸入酸素濃度の設定・モニタリング

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

(3) 酸素化のモニタリング・調整³⁾

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

(4) 加湿

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

(5) 高圧酸素療法

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

(6) 人工心肺

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

4) 注意点**(1) 基本的注意点**

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

①使用にあたっては、ガス名表示、塗色(高圧ガス保安法により酸素ボンベ塗色は黒色と定められている。容器の刻印、配管の色(JIS規格により酸素配管は緑色と定められる)等)により酸素であることを確かめる⁸⁾。

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

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

(2) 禁忌

なし(※いかなる患者もすでに空気中で酸素が投与されているため)

(3) 副作用**①呼吸抑制**

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

②酸素毒性

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

a) 呼吸器障害

酸素に曝露された時間と吸入された酸素分圧の絶対圧が要因となる。炎症、繊維化、無気肺等により、前胸部不快感、肺活量、分時換気量の減少、PaO₂の低下が生じる。

b) 中枢神経系障害

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

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

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

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

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

(6) 小児

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

5) 参考文献

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

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

二酸化炭素 Carbon dioxide

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

4) 注意点	1
(1) 基本的注意点	2
① 高圧ガス保安法ならびに医薬品医療機器法(医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律)を遵守する。厚生労働省医政局長通知などを遵守する。特に以下の点に注意する。	3
② 酸素ボンベと二酸化炭素ボンベの取り違いにより、高濃度吸入が起こることがある。大気中の二酸化炭素は 101.3kPa の大気圧のもとでは 0.04vol%であるが、この含量が 1.6 vol%になると呼吸量が 2倍になり、5vol%になると3倍になる。10vol%では数分間呼吸速迫が続いた後、嘔吐、思考力喪失、血圧上昇など、さらに25vol%では一過性の呼吸速迫の後、筋攣縮、間代性痙攣、昏睡などが生じる。	4
③ 酸素ボンベと二酸化炭素ボンベの取り違いにより、高濃度吸入が起こることがある。大気中の二酸化炭素は 101.3kPa の大気圧のもとでは 0.04vol%であるが、この含量が 1.6 vol%になると呼吸量が 2倍になり、5vol%になると3倍になる。10vol%では数分間呼吸速迫が続いた後、嘔吐、思考力喪失、血圧上昇など、さらに25vol%では一過性の呼吸速迫の後、筋攣縮、間代性痙攣、昏睡などが生じる。	5
④ 酸素ボンベと二酸化炭素ボンベの取り違いにより、高濃度吸入が起こることがある。大気中の二酸化炭素は 101.3kPa の大気圧のもとでは 0.04vol%であるが、この含量が 1.6 vol%になると呼吸量が 2倍になり、5vol%になると3倍になる。10vol%では数分間呼吸速迫が続いた後、嘔吐、思考力喪失、血圧上昇など、さらに25vol%では一過性の呼吸速迫の後、筋攣縮、間代性痙攣、昏睡などが生じる。	6
⑤ 酸素ボンベと二酸化炭素ボンベの取り違いにより、高濃度吸入が起こることがある。大気中の二酸化炭素は 101.3kPa の大気圧のもとでは 0.04vol%であるが、この含量が 1.6 vol%になると呼吸量が 2倍になり、5vol%になると3倍になる。10vol%では数分間呼吸速迫が続いた後、嘔吐、思考力喪失、血圧上昇など、さらに25vol%では一過性の呼吸速迫の後、筋攣縮、間代性痙攣、昏睡などが生じる。	7
(2) 心疾患合併患者	8
心拍出量、心拍数、血圧の上昇、不整脈発生による心疾患の増悪に注意する。	9
(3) 頭蓋内圧上昇患者	10
脳血管拡張により頭蓋内圧が上昇し、脳ヘルニアを引き起こす危険がある。	11
(4) 意識低下	12
大脳皮質と皮質下の抑制による。	13
(5) 二酸化炭素ガス噴出による眼損傷	14
(6) 取り扱い上の注意	15
① 使用時には、ガス名表示、ボンベ塗色(高圧ガス保安法により二酸化炭素ボンベ 塗色は緑と定められている)、容器の刻印、配管の色(JIS規格により二酸化炭素配管は橙色と定められる)により二酸化炭素であることを確かめる。「医療ガスの安全管理について」(令和2年8月17日付け医政発0817 第6号厚生労働省医政局長通知などを参考に酸素ボンベと二酸化炭素ボンベの取り違い防止対策を実施する ⁴⁾ 。	16
② 本品は液化ガスのため容器は立てて使用する。	17
③ 換気をよくして、作業環境の二酸化炭素濃度を5,000 ppm 以下とする。	18
④ 容器は転倒、落下の衝撃を与えないようにていねいに取り扱う。	19
⑤ 容器の転倒、落下防止のためロープ等で固定する。	20
⑥ バルブの開閉は静かに行う。	21
⑦ 2~3L/min以上でボンベから流出させると、ボンベと二酸化炭素が冷却されるので加温が必要となる。	22
⑧ 使用後は容器のバルブを必ず閉める。	23
(7) 貯蔵上の注意	24
① 容器は直射日光等の当たらない 40℃以下の場所に保管する。	25
② 容器は充填容器と空容器を区別して保管する。	26
③ 他のガス(酸素、毒性ガス、可燃性ガス)とは区分して置く。	27
(8) 漏出時の措置	28
漏洩箇所および付近から速やかに退避し、関係者以外の立ち入りを禁止して十分に換気を行う、二酸化炭素は空気より重く、低い場所に滞留し高濃度になりやすい性状に特に注意が必要である。	29
漏洩箇所および付近から速やかに退避し、関係者以外の立ち入りを禁止して十分に換気を行う、二酸化炭素は空気より重く、低い場所に滞留し高濃度になりやすい性状に特に注意が必要である。	30
漏洩箇所および付近から速やかに退避し、関係者以外の立ち入りを禁止して十分に換気を行う、二酸化炭素は空気より重く、低い場所に滞留し高濃度になりやすい性状に特に注意が必要である。	31
漏洩箇所および付近から速やかに退避し、関係者以外の立ち入りを禁止して十分に換気を行う、二酸化炭素は空気より重く、低い場所に滞留し高濃度になりやすい性状に特に注意が必要である。	32
漏洩箇所および付近から速やかに退避し、関係者以外の立ち入りを禁止して十分に換気を行う、二酸化炭素は空気より重く、低い場所に滞留し高濃度になりやすい性状に特に注意が必要である。	33
5) 参考文献	34
1) Simon BA, Moody EJ, Johns RA : Therapeutic gases. In Brunton LL (ed) ; Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed. New York, McGraw-Hill Professional, 2005, pp 384-395	35
2) ELLis DB, Albrecht MA : Anesthesia for Robotic surgery. In Miller RD (ed) ; Miller's Anesthesia,9th ed. Philadelphia, Elsevier, 2020, pp2236-2250	36
3) 釘宮豊城:診療の場における二酸化炭素(炭酸ガス)について Medical Gases 17:51-54, 2015	37
4) Wolf GL, Simpson JI : Flammability of endotracheal tubes in oxygen and nitrous oxide enriched atmosphere. Anesthesiology 1987;67:236-239	38
5) Nadolny EM, Svensson LG : Carbon dioxide field flooding techniques for open heart surgery : Monitoring minimizing potential adverse effects. Perfusion 2000;15:151-153	39
6) 阿部稔雄 編著 : 人工心肺 一理論と実際一. 名古屋大学出版会, 1991, pp 121-122	40
7) 「医療ガスの安全管理について」(令和2年8月17日付け医政発0817 第6号厚生労働省医政局長通知	41
	42
	43
	44
	45
	46
	47
	48
	49
	50
	51