

麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第4版

VI 筋弛緩薬・拮抗薬

| | | | |
|---|-----|--|-----|
| エドロホニウム塩化物(edrophonium chloride)..... | 166 | ダントロレンナトリウム水和物 (dantrolene sodium hydrate)..... | 173 |
| スガマデクスナトリウム(sugammadex sodium)..... | 168 | ネオスチグミンメチル硫酸塩(neostigmine methylsulfate) | |
| スキサメトニウム塩化物水和物 (suxamethonium chloride hydrate)..... | 171 | ネオスチグミン臭化物(neostigmine bromide)..... | 176 |
| | | ロクロニウム臭化物(rocuronium bromide)..... | 178 |

筋弛緩薬は、全身麻酔管理において使用される場合が大半である。使用に当たっては、作用を熟知し適切な呼吸管理ができる医師の管理下で使用することが必須であり、また意識のある状態では単独投与してはならない。今回の改訂に関して新たなこととして、第3版発行時までは残存筋弛緩作用の回復目的としてはアセチルコリンエステラーゼ阻害薬が用いられていたが、第3版出版後の2010年4月にスガマデクスが市場販売されたことが挙げられる。

スガマデクスは、薬理作用がこれまでの拮抗薬とは全く異なる新薬であったことから第3版改訂時に追加掲載していたが、今回の第4訂では正式に掲載した。使用開始後、学会としては副作用に十分な注意を払い、重症例副作用の発現状況についてはホームページに掲載し、会員に注意を促してきた。特にアナフィラキシーに関しては、詳細が明らかになるたびに最新情報を報告している。わが国では諸外国に比べ、スガマデクス使用量が非常に多い。薬剤費請求の保険システムの違いと、筋弛緩薬としてほとんどの症例でロクロニウムが使用されている事が理由と考えられるが、その確実な筋弛緩回復効果から日本の麻酔科医の要求に合う薬物であったことも確かである。現時点で日本において使用を開始してから4年を経過したが、十分な情報を共有してきたことで広く普及し、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬が使用される頻度は激減している。ただ、ネオスチグミンとエドロホニウムは、麻酔科医として薬理学的理解が必須の薬物であり、重症筋無力症の治療薬・検査薬としての意義も高いことから第4訂においても掲載を継続した。

バンクロニウムは、ベクロニウムよりも作用時間が長く交感神経刺激作用をもつなど特徴のある薬物であるが、2012年3月をもって薬価が削除されたため、臨床上使用する可能性がなくなり、本書の目的から考えて記載を中止した。

●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

エドロホニウム塩化物 edrophonium chloride

(別名:塩化エドロホニウム)

1) 薬理作用

(1) 作用機序

①非脱分極性筋弛緩薬の拮抗作用^{1,2)}

エドロホニウム塩化物はアセチルコリンエステラーゼの活性を阻害することにより、神経筋接合部のニコチン様受容体周辺とムスカリン様受容体周辺におけるアセチルコリンの量を増加させる。神経筋接合部周辺におけるアセチルコリンの増加により、非脱分極性筋弛緩薬との競合においてアセチルコリンが優位となり、自然に回復しつつある神経筋伝達機能の回復を促進させる。

②エドロホニウム塩化物によるムスカリン様作用への拮抗

筋弛緩薬の拮抗を目的としたエドロホニウム塩化物投与によりムスカリン作用(徐脈および口腔、気道分泌作用)も亢進するため、アトロピン硫酸塩水和物の投与で拮抗する必要がある。

(2) 薬効

①0.5～1.0mg/kgのエドロホニウム塩化物の拮抗効果が最大になるまでの時間は0.8～2分で、ネオスチグミンの7～11分より短い³⁾。②エドロホニウム塩化物のネオスチグミンに対する効力比は90%遮断時1/16.6であるが、99%遮断時は1/35.3でかつ用量反応曲線の勾配が低下するため、高度遮断時の拮抗には適さない⁴⁾。③腎不全時にも、パンクロニウムなど長時間作用性の筋弛緩薬の持続時間の延長よりもエドロホニウム塩化物の持続時間延長の方が長いので、再クラレ化は生じない⁵⁾。④エドロホニウム塩化物は作用発現時間が早く、アトロピン硫酸塩水和物による頻脈の影響を抑止し、ムスカリン作用もネオスチグミンと比較して弱いので、アトロピン硫酸塩水和物の投与量は7～10μg/kg(成人で約0.5mg)とネオスチグミン使用時の約半量でよい³⁾。

(3) 薬物動態

エドロホニウム塩化物0.5～1.0mg/kg投与時の分布容量は1.1L/kg、分布半減期7.2分、排泄半減期110分、クリアランス9.6mL/kg/minで⁶⁾、ネオスチグミンと拮抗作用、持続時間ともに差がない³⁾。

(4) 小児における薬理作用

エドロホニウム塩化物の作用発現時間は乳児、小児では成人よりやや早く、しかもネオスチグミンよりはるかに早い⁷⁾。エドロホニウム塩化物のED₅₀は乳児145μg/kg、小児233μg/kg、成人128μg/kgなので、乳児0.6mg/kg、小児0.9mg/kgが成人0.5mg/kgに相当する⁸⁾。したがって0.5～1.0mg/kgで成人と同等の効果が得られる。排泄半減期と分布容量には乳児、小児、成人で差がない。乳児、小児のクリアランスは各17.8mL/kg/min、14.2mL/kg/minと、成人の8.3mL/kg/minに比較して大きい、エドロホニウム塩化物による拮抗作用持続時間は成人と差がない⁸⁾。乳児ではエドロホニウム塩化物の薬理作用に個体差が大きく、また低体温の影響も受けやすい。奇異性徐脈を避けるため、アトロピン硫酸塩水和物の必要量は成人の場合より比較的多量(10～20μg/kg)となる⁸⁾。

2) 適応

(1) 非脱分極性筋弛緩薬残存効果の拮抗

(2) 重症筋無力症の診断

(3) 筋弛緩薬投与後の遷延性呼吸抑制の作用機序の鑑別診断

3) 用法^{1,2,5,9,10)}

非脱分極性筋弛緩薬の拮抗には、エドロホニウム塩化物として通常成人1回0.7～1.0mg/kgを静注する。アトロピン硫酸塩水和物7～10μg/kgをエドロホニウム塩化物投与と同時に(混注が可能)あるいは先立って必ず静注する。筋弛緩薬拮抗効果が不十分なときはエドロホニウム塩化物を1.5mg/kgまで増量してもよい。

乳幼児および小児にも基本的には同量のエドロホニウム塩化物を静注するが、乳児では個体差が大きいため、筋弛緩拮抗効果を注意深く観察する必要がある。アトロピン硫酸塩水和物の投与量は10～20μg/kgとする。年齢が低いほど相対的に多量を用いる。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①エドロホニウム塩化物は高度の筋弛緩状態に対する拮抗薬としては適さない。大量を要し、かつ最大効果発現までに時間を要する。四連反応刺激で少なくとも単収縮があらわれないうち、あるいは単収縮で90%の抑制まで回復するまではエドロホニウム塩化物による拮抗を試みてはならない。高度の筋弛緩状態での拮抗はネオスチグミンを使用する。

②1.5mg/kg投与によっても十分な筋力の回復が得られないときは、人工的呼吸補助を続行し、低体温、酸塩基平衡状態、電解質異常、拮抗を障害する薬物(一部の抗生物質など)の使用、腎障害、肝障害など、筋弛緩薬の拮抗効果を障害する因子の有無を慎重に検討する。

エドロホニウム塩化物による不十分な拮抗効果に対して、ネオスチグミンを追加投与してはならない。

(2) 禁忌および慎重投与

次の患者には慎重に投与すること。

- ①重症筋無力症患者
- ②喘息患者

(3) 副作用

本薬物に関する使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査は実施されていない。

(4) 高齢者

高齢者に対するエドロホニウム塩化物とアトロピン硫酸塩水和物の投与法は基本的に成人と同じである。

(5) 妊婦、産婦、授乳婦

妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、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) 新生児

3カ月未満の新生児においてもエドロホニウム塩化物による拮抗作用は乳児、小児と変わらず、ネオスチグミンより拮抗作用が早く出現する。ただし個体差を考慮して筋弛緩薬拮抗効果を注意深く観察する必要がある。

5) 参考文献

- 1) Wood M : Cholinergic and parasympathomimetic drugs. Cholinesterases and anticholinesterases. In Wood M, Wood AJJ (eds), Drugs and anesthesia, Pharmacology for anesthesiologists, 2nd ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1990, pp 83-109
- 2) Bevan DR, Donati F, Kopman AF : Reversal of neuromuscular blockade. Anesthesiology 1992;77:785-805
- 3) Cronnelly R, Morris RB, Miller RD : Edrophonium : duration of action and atropine requirement in humans during halothane anesthesia. Anesthesiology 1982;57:261-266
- 4) Donati F, Smith CE, Bevan DR : Dose-response relationships for edrophonium and neostigmine as antagonists of moderate and profound atracurium blockade. Anesth Analg 1989;68:13-19
- 5) Murphy GS, De Boer HD, Eriksson LI, et al : Reversal (antagonism) of neuromuscular blockade. In Miller RD (eds); Anesthesia, 8th edition. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2015, pp1015-1024
- 6) Morris RB, Cronnelly R, Miller RD, et al : Pharmacokinetics of edrophonium and neostigmine when antagonizing d-tubocurarine neuromuscular blockade in man. Anesthesiology 1981;54:399-402
- 7) Meakin G, Sweet PT, Bevan GC, et al : Neostigmine and edrophonium as antagonists of pancuronium in infants and children. 1983;59:316-321
- 8) Fisher DM, Cronnelly R, Sharma M, et al : Clinical pharmacology of edrophonium in infants and children. Anesthesiology 1984;61:428-433
- 9) 稲田英一 監訳 : MGH 麻酔の手引き, 第4版, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2001, pp163-181
- 10) Wetzel RC, Maxwell LG : Anesthesia for children. In Rogers MC, Tinker JH, Covino BG, et al (eds) ; Principles and practice of anesthesiology vol.2, Mosby-Year Book, St. Louis, 1993, pp 2157-2186

スガマデクスナトリウム sugammadex sodium

●IX 産科麻酔薬の「スガマデクスナトリウム」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序

スガマデクスの基本骨格は単糖類がドーナツ型に8つ環状結合した γ シクロデキストリンで、分子中央は空洞化しており、その側鎖にはカルボキシル基が結合している。スガマデクスはロクロニウムと1:1の複合体を形成し、ロクロニウムがニコチン性アセチルコリン受容体に結合できなくなる¹⁾とともに、血液中の非結合ロクロニウム濃度が急速に減少し、濃度勾配に基づいて神経筋接合部や末梢コンパートメントからロクロニウムの急激な拡散が生じる²⁾。これによりロクロニウムが終板のニコチン性アセチルコリン受容体から解離し、筋弛緩効果から迅速に回復する。複合体を形成するメカニズムは、ロクロニウムのステロイド環をスガマデクス分子中央の空洞部分が完全に取り込んで疎水結合する包接作用ならびに、スガマデクス分子辺縁に枝上に存在する陰性荷電されたカルボキシル基と、正に荷電されているロクロニウムの第4級アンモニウム部分との間の静電結合による¹⁾。

(2) 薬効

ロクロニウムまたはベクロニウムによる筋弛緩効果を選択的に回復させる。

①尺骨神経を四連(train-of-four: TOF)刺激し、母指内転反応を加速度モニターで観察しながら、ロクロニウム0.6mg/kgあるいはベクロニウム0.1mg/kgを単回静注して筋弛緩を得た後、回復期のT2再出現時にスガマデクスを0.5、1、2、3、4あるいは8mg/kg投与し、TOF比が0.9に回復するまでの時間を比較すると、ロクロニウム群ではスガマデクス1mg/kg以下の量では平均23~3.7分を要したが、スガマデクス2~4mg/kgの投与量では1.1~1.7分と同様に迅速に回復した⁴⁾。ベクロニウム群ではスガマデクス0.5mg/kgでは7.7分、1mg/kgで2.5分、2mg/kgで2.3分、4mg/kgで1.5分、8mg/kgで1.4分であった⁴⁾。またロクロニウム0.6mg/kgを静注して筋弛緩を得た後、筋弛緩維持は母指でのテタヌス刺激後カウント(post tetanic count: PTC)が10を超えないようロクロニウムを適宜追加投与し、120分以上筋弛緩維持した後、T2が再出現するまで回復してきた段階でスガマデクスを0.5、1、2、4あるいは6mg/kg投与した。その結果、スガマデクスを2mg/kg以上投与すれば、平均1分台で至適回復が得られた⁵⁾。

②ロクロニウム1.2mg/kgにより筋弛緩を得た後、母指におけるPTCが2以下になるよう筋弛緩を維持し、最終投与後PTCが1または2に回復した時点でスガマデクスを0.5、1、2、4あるいは8mg/kg投与したところ、TOF比0.9への平均回復時間はそれぞれ20.6分、11.5分、4.3分、1.9分、1.0分であり、4mg/kg量以上で迅速に回復が得られた⁶⁾。

③さらに深い遮断状態での検討として、ロクロニウム1.2mg/kg投与より3分後にスガマデクスを2、4、8、12あるいは16mg/kgを投与した場合、母指におけるTOF比0.9までの平均回復時間はそれぞれ123分、65.7分、13.8分、3.2分、2.1分、1.3分であった⁷⁾。

(3) 薬物動態

①スガマデクス、あるいはロクロニウムやベクロニウムとの包接複合体は体内で代謝されずに、約90%が24時間以内に尿中排泄される。

②健常患者における分布容量は平均13.8L、クリアランスは95.2mL/min、排泄半減期は2.3時間である。

③尿中排泄のため腎不全患者ではクリアランスは5.5mL/minと減少し、排泄半減期は35.7時間と著明に延長する⁸⁾。

2) 適応

ロクロニウムあるいはベクロニウムによる筋弛緩状態からの回復

3) 用法

(1) ロクロニウムによる筋弛緩状態

①ロクロニウムによる浅い筋弛緩状態

筋弛緩モニターによるTOF刺激時にT2が再確認された後では1回2mg/kgをボラス静注する。筋弛緩モニターによる確認ができない場合には、十分な自発呼吸の発現を確認した後に2mg/kgを投与する。

②ロクロニウムによる深い筋弛緩状態

TOF刺激には反応せず、PTCで1~2回の単収縮が確認された後には4mg/kgをボラス静注する。十分な自発呼吸が確認できない場合には4mg/kgを投与するが、筋弛緩からの回復が遅延することがあるため、患者の状態を十分観察する。

(2) ロクロニウムの気管挿管用量投与直後の緊急時

ロクロニウム投与3分後を目安に1回16mg/kgをボラス静注する。

(3) ベクロニウムに対する使用

①基本的にはロクロニウムによる浅い筋弛緩状態、深い筋弛緩状態と、それぞれ同様の投与量でよいが、ロクロニウム投与時よりも若干回復が遅れる傾向がある。

②添付文書によると、ベクロニウムによる深い遮断時と挿管量投与直後の効果と安全性は確立されていないので、慎重な回復状態の評価が必要である。

| | |
|---|----|
| 4) 注意点 | 1 |
| (1) 基本的注意点 | 2 |
| ①筋弛緩および筋弛緩回復の程度を客観的に評価し、本剤を安全かつ適切に使用するために、筋弛緩モニターを可能な限り行うこと。 | 3 |
| ②挿管困難が予測される患者に対しては、気道確保の方法について予め十分に検討を行い、緊急に筋弛緩状態からの回復を必要とする場合の本剤16 mg/kgの投与は、必要最小限の使用に留めること。 | 4 |
| ③自発呼吸が回復するまで必ず調節呼吸を行うこと(ガス麻酔器または人工呼吸器を使用すること) | 6 |
| ④筋弛緩作用の残存による呼吸抑制、誤嚥等の合併症を防止するため、患者の筋弛緩が十分に回復したことを確認した後に抜管すること。また、抜管後も患者の観察を十分に行うこと。 | 7 |
| ⑤維持麻酔中に本剤を投与すると、浅麻酔となっている場合には、四肢や体幹の動き、バッキングなどが起こることがあるので、必要に応じて麻酔薬またはオピオイドを追加投与すること。 | 9 |
| ⑥本剤の投与量が不十分であった場合、筋弛緩の再発(再クラーレ化)が生じるリスクがあるため、適正用量の投与が必要である。本邦では平成30年1月31日時点で、再クラーレ化が36例報告されている。 | 11 |
| (2) 禁忌 | 13 |
| 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 | 14 |
| (3) 慎重投与 | 15 |
| ①腎機能障害のある患者(排泄遅延が生じることがある。また透析による除去効果は確立されていない。) | 16 |
| ②高齢者(筋弛緩からの回復が遅延することがある。) | 17 |
| ③肝機能障害のある患者(使用経験が少ない。) | 18 |
| ④心拍出量の低下のある患者(筋弛緩からの回復が遅延することがある。) | 19 |
| ⑤浮腫性疾患の患者(筋弛緩からの回復が遅延することがある。) | 20 |
| ⑥アレルギー素因のある患者 | 21 |
| ⑦妊婦または妊娠している可能性のある患者 | 22 |
| ⑧呼吸器疾患の既往歴のある患者(気管支痙攣を起こすことがある。) | 23 |
| ⑨血液凝固障害のある患者(活性化部分トロンボプラスチン時間またはプロトロンビン時間の一過性の延長が認められる。) | 24 |
| (4) 副作用 | 25 |
| 重大な副作用としてショック、アナフィラキシー様症状(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://nsasanesthor.jp/JSA_LOGIN.aspx に記載。)、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。他に気管支痙攣が発生している(0.3%未満)。頻度の比較的高いものとしては、嘔気、嘔吐、咳が1~5%、浮動性眩暈、味覚異常、頻脈、徐脈、高血圧、低血圧、 β -N-アセチル-D-グルコサミニダーゼ増加、尿中 β_2 -ミクログロブリン増加、筋力低下、悪寒、体動が1%未満となっているが、スガマデクスに特異的な副作用は確認されていない。 | 26 |
| (5) 高齢者 | 31 |
| 高齢者では回復時間がわずかに遅延する傾向が認められているため、慎重投与の上、効果を確認する。 | 32 |
| ①ロクロニウム0.6mg/kg投与後、T2再出現時にスガマデクス2mg/kgを投与した場合のTOF比0.9までの回復時間は、18~64歳では2.3分、65~74歳では2.6分、75歳以上では3.6分であった ⁹⁾ 。 | 33 |
| 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⁾ 。 | 35 |
| (6) 妊産婦、授乳婦 | 36 |
| ①胎児への移行 | 37 |
| 動物実験では、スガマデクスの単回投与では胎児への移行はほとんど認めない。スガマデクスがヒト胎盤を通過して胎児に移行するかどうかは不明であるが、分子量(2,178)が大きく胎盤通過性は低いと考えられる ¹¹⁾ 。 | 38 |
| ②母乳への移行 | 40 |
| スガマデクスがヒト母乳中に排泄されるかどうかは不明である。動物実験では、スガマデクスの乳汁中への移行が認められたが、シクロデキストリン類の経口吸収は概して低く、乳汁排泄されたスガマデクスのヒト新生児における重要性は低いと考えられる。 | 41 |
| ③催奇形性 | 43 |
| 動物実験ではスガマデクスによる母獣の生殖能、胎仔に対する毒性および催奇形性は認められていない。 | 44 |
| (7) 小児 | 45 |
| 低出生体重児および新生児での使用経験はなく、乳児、幼児または小児に対する使用経験は少ないため、小児に対する安全性は確立していない(ロクロニウム0.6mg/kg投与後、T2再出現時にスガマデクス2mg/kgを投与した場合のTOF比0.9までの回復時間は、乳幼児で0.6分、小児で1.2分であった ¹²⁾ 。 | 46 |
| (8) 相互作用 | 49 |
| 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。 | 50 |

- ②トレミフェンは、スガマデクスに包接されたロクロニウムあるいはベクロニウムと置換することで、ロクロニウム、ベクロニウムの血中濃度を上昇させ、筋弛緩の再発を生じさせることがあるため、スガマデクス投与後6時間以降に投与する。
- ③経口避妊剤が包接され、血中濃度が低下することがあるため、飲み忘れた場合と同様の措置を講じる。

5) 参考文献

- 1) Bom A, Bradley M, Cameron K, et al : A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. *Angew Chem Int Ed Engl* 2002;41:266-270
- 2) Adam JM, Bennet DJ, Bom A, et al : Cyclodextrin-derived host molecules as reversal agents for the neuromuscular blocker rocuronium bromide: synthesis and structure-activity relationship. *J Med Chem* 2002;45:1806-1816
- 3) Epemolu O, Bom A, Hope F, et al : Reversal of neuromuscular blockade and simultaneous increase in plasma rocuronium concentration after the intravenous infusion of the novel reversal agent Org 25969. *Anesthesiology* 2003;99:632-637
- 4) Suy K, Morias K, Cammu G, et al : Effectiveness reversal of moderate rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent. *Anesthesiology* 2007;106:283-288
- 5) Shields M, Giovannelli M, Mirakhor RK, et al : Org25969 (sugammadex), a selective relaxant binding agent for antagonism of prolonged rocuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2006;96:36-43
- 6) Groudine SB, Soto R, Lien C, et al : A randomized, dose-finding, phase II study of the selective relaxant binding drugs, sugammadex, capable of safely reversing profound rocuronium-induced neuromuscular block. *Anesth Analg* 2007;104:555-562
- 7) Pühringer FK, Rex C, Sielenkämper AW, et al : Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points: an international, multicenter, randomized, dose-finding, safety assessor-blinded, phase II trial. *Anesthesiology* 2008;109:188-197
- 8) Staals LM, Snoeck MMJ, Driessen JJ, et al : Reduced clearance of rocuronium and sugammadex in patients with severe to endstage renal failure: a pharmacokinetic study. *Br J Anaesth* 2010;104:31-39
- 9) McDonagh DL, Benedict PE, Kovac AL, et al : Efficacy and safety of sugammadex for reversal of rocuronium-induced blockade in elderly patients. *Anesthesiology* 2007;107:A1583
- 10) T.Suzuki, Kitajima O, Ueda K, et al : Reversibility of rocuronium-induced profound neuromuscular block with sugammadex in younger and older patients. *Br J Anaesth* 2011;106:823-826
- 11) Hemmerling TM, Zaouter C, Geldner G, et al : Sugammadex - a short review and clinical recommendations for the cardiac anesthesiologist. *Ann Card Anaesth* 2010;13:206-216
- 12) Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R, et al : Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients. *Anesthesiology* 2009;110:284-294
- 13) Naguib M : Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg* 2007;104:575-581

スキサメトニウム塩化物水和物 suxamethonium chloride hydrate

(別名:塩化スキサメトニウム、塩化サクシニルコリン succinyl choline chloride)

●IX 産科麻酔薬の「スキサメトニウム塩化物水和物」の頁へ

1) 薬理作用¹⁾

(1) 作用機序

スキサメトニウムは、アセチルコリン2分子が結合した構造を持つ。アセチルコリンと同様に、神経筋接合部のニコチン性アセチルコリン受容体に結合し、終板の脱分極を起こす。脱分極に伴い、一過性の細かい筋収縮(線維束性攣縮: fasciculation)が起こるが、脱分極が長く続くため、終板とその周囲の筋膜は電気的に不活性となり、脱分極性遮断(phase I block)が生じる。イオンチャネルであるアセチルコリン受容体の開口により細胞内カリウムの放出が起こり、血中濃度の一過性上昇(0.5mmol/L程度)をきたす。

反復投与や持続投与によって投与量が増加し、6mg/kgを超えると、遮断作用は脱分極をきたさず、アセチルコリンに不感応となる phase II blockが生ずる。Phase II blockでは非脱分極性筋弛緩薬と同様に抗コリンエステラーゼ薬で拮抗されるようになるが、作用持続時間も延長する。

(2) 薬効

単回投与でのED50は、麻酔法による差異があるが0.1~0.15mg/kg、ED95は0.2~0.3mg/kgである。1mg/kg投与で1分以内に100%ブロックが生じ、4分程度100%ブロックが持続し、10分程度で回復する。

(3) 薬物動態

血漿コリンエステラーゼにより速やかに分解され、phase I blockでは作用持続時間は非常に短い。イヌを用いた研究では、分布半減期は1分以下、排泄半減期は5分である。慢性肝疾患、悪性腫瘍などの疾患や体外循環、血漿交換などの治療行為、抗コリンエステラーゼ薬、縁内障治療薬のエコチオパート、β遮断薬、抗痛薬、アプロチニンなどの薬物投与により血漿コリンエステラーゼ活性が減少し、スキサメトニウムの分解が抑制される。血漿コリンエステラーゼの安全域は広く、著しい作用時間延長をきたすことは少ない。しかし筋弛緩リバースを行った直後にスキサメトニウムを使用すると、その作用時間は数十分に延長するため避けるべきである。

一方、異型コリンエステラーゼ保持者、特にホモ接合体患者ではスキサメトニウムの作用時間は数時間にまで延長する。異型コリンエステラーゼの存在を調べるためには、ジブカインによるコリンエステラーゼ活性の低下を検査する(ジブカインナンバー)。

2) 適応

(1) 気管挿管時の筋弛緩

1mg/kgを使用すれば60秒以内に挿管できる。しかし多岐にわたる副作用と、2007年にロクロニウムが本邦でも使用可能となったことに加え、2010年に使用可能となったスガマデクスにより麻酔導入直後においても速やかにロクロニウムの拮抗が可能となったことで、スキサメトニウムの有用性は極めて限定的となっている²⁾。

使用にあたっては、緊急手術時の迅速導入においてアレルギーなどでロクロニウムが禁忌の場合や静脈路の確保できていない小児への投与など適応を十分検討し、限定した使用が推奨される。

3) 用法

気管挿管時に、スキサメトニウムとして成人には1mg/kgを単回静注する方法が一般的である。しかしこの量は多すぎるとい見もあり、ED95の2倍量である0.6mg/kgで投与後60秒の気管挿管が満足に行えるという報告がある^{3,4)}。スキサメトニウム投与2分前に少量の非脱分極性筋弛緩薬を投与する(precurarization)ことで、単独投与時にみられる線維束性攣縮に伴う合併症(筋肉痛、眼内圧・胃内圧上昇など)を予防することができる。この場合スキサメトニウムの作用は減弱し、作用発現時間は延長する。乳幼児・小児において静注が不可能な場合は2~3mg/kgを筋注する。

必要に応じ、同量を繰り返し投与し筋弛緩を得ることができるが、投与量が増加するとphase II blockが起こりやすく、副作用のリスクも増加するため気管挿管時の単回投与に限るべきである。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

スキサメトニウム使用時には呼吸停止は必発であり、注入後きわめて速やか⁵⁾に起こる。使用にあたり、麻酔器、人工呼吸器などの準備が必要であり、気管挿管、人工呼吸に熟達した医師が使用しなくてはならない。

(2) 禁忌

重症の熱傷、広範性挫滅性外傷、尿毒症、四肢麻痺、ジギタリス中毒の既往歴のある患者あるいは最近ジギタリス製剤を投与されたことのある患者(血中カリウムの増加作用による心停止)、および縁内障(眼内圧亢進作用)

(3) 副作用

①高カリウム血症による不整脈、心停止

脊髄損傷、脊髄腫瘍、麻痺を伴う中枢神経損傷と運動ニューロン疾患、広範囲熱傷、広範囲筋弛緩を伴った外傷、破傷風などの疾患では、筋膜の広範囲損傷や神経障害により、広く終板以外の筋膜も性質が変化し、神経筋接合部外アセチルコリン受容体が多く発現する。このためスキサメトニウム投与により多くの受容体が開口し、細胞内のカリウムが大量に放出される。腎不全患者においては、尿毒症性ニューロパチーを合併していなければカリウムの上昇は健常人と変わらない。ただし代謝性アシドーシス、循環血流量減少患者ではカリウム値の上昇が著しくなるため、投与前の補正が必要である⁶⁾。

②横紋筋融解および悪性高熱

スキサメトニウム投与後、筋細胞よりミオグロビンが大量に放出されることがある。小児では特に顕著である。一方、スキサメトニウムは悪性高熱症を引き起こすトリガーとなりうる。線維束性攣縮が異常に強く生じ、咬筋の強縮のため開口が十分できなくなることもある。このような症例では横紋筋融解および悪性高熱発症の危険性が高い。進行性筋萎縮症などの筋疾患では横紋筋融解および悪性高熱の危険が高い。

③循環器への影響

徐脈、房室接合部調律、頻脈、不整脈がみられる。徐脈はムスカリン性アセチルコリン受容体の刺激による。特に2回目の投与時に徐脈が起こりやすいが、アトロピンの投与で回復する。心室性不整脈は血中カテコラミンの上昇によって起こり、気管挿管、手術侵襲、低酸素血症、高二酸化炭素血症、ジギタリス製剤との併用などにより増強される。

④他薬物との併用によるスキサメトニウムの薬理作用の増強・減弱

- 抗コリンエステラーゼ薬、アンベノニウム、ネオスチグミン等はスキサメトニウムの作用を増強し、全身麻酔時に持続的呼吸麻痺を起こすことがある。
- 非脱分極性筋弛緩薬、アプロチニン、ゾピクロン、アミノグリコシド系抗生薬、リンコマイシン系抗生薬との併用により、筋弛緩作用が増強し、遷延性無呼吸を起こすことがある。
- イリリネカンを使用した場合、スキサメトニウムの筋弛緩作用が減弱することがある。

⑤筋肉痛

スキサメトニウム静注後に線維束性攣縮の影響で数日間全身の筋肉痛を訴える症例が、特に男性で多い。

⑥眼圧上昇

スキサメトニウム投与により眼圧が5～10mmHg上昇する。開放性損傷時や緑内障で問題となる。

⑦胃内圧上昇

線維束性攣縮に伴い胃内圧が上昇する。これにより胃内容物が逆流し、誤嚥を起こすため緊急手術などの導入時に問題となる。

⑧頭蓋内圧上昇

頭蓋内圧が上昇する。頭蓋内圧亢進時に問題となる。

⑨アナフィラキシーショックおよび発疹

ごくまれにアナフィラキシーショックが発生することがある。また、かなりの症例で前胸部の発疹がみられる。

(4) 高齢者

不整脈が発生しやすいため、投与量や反復投与に注意すべきである。

5) 参考文献

- Naguib M, Lien CA : Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In Miller RD(eds); Miller's Anesthesia, 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005, pp486-492
- Hunter JM : Drug therapy : New neuromuscular blocking drugs. N Engl J Med 1995;332:1691-1699
- Kopman AF, Zhaku B, Lai KS : The "Intubating Dose" of succinylcholine. Anesthesiology 2003;99:1050-1054
- Naguib M, Samarkandi A, Riad W, et al : Optimal dose of succinylcholine revisited. Anesthesiology 2003;99:1045-1049
- Heier T, Feiner JR, Lin J, et al : Hemoglobin desaturation following succinylcholine-induced apnea : A study of the recovery of spontaneous ventilation in healthy volunteers. Anesthesiology 2001;94:754-759
- Thapa S, Brull SJ : Succinylcholine-induced hyperkalemia in patients with renal failure : An old question revisited. Anesth Analg 2000;91:237-241

ダントロレンナトリウム水和物 dantrolene sodium hydrate

1) 薬理作用

(1) 作用機序

骨格筋の収縮は、神経の興奮が神経筋接合部において骨格筋細胞膜を脱分極させT管に伝わり、隣接する筋小胞体のカルシウム放出チャネルであるリアノジン受容体に伝わり、始まる。この受容体はカルシウムによるカルシウム放出(CICR)の性質を持っており、この刺激により筋小胞体からカルシウムが放出され、骨格筋細胞内のカルシウム濃度が上昇し、ミオシン上のトロポニンと結合し、アクチン・ミオシンが相互にスライドして筋は収縮する。一方、細胞質に放出されたカルシウムは筋小胞体に再び取り込まれ、細胞内のカルシウム濃度が低下し、トロポニンに結合していたカルシウムが遊離してアクチン・ミオシンの収縮が元に戻り、筋は弛緩する。この一連の過程を骨格筋の興奮-収縮連関といい、ダントロレンはここに直接作用し、CICRを抑制し、筋小胞体からのカルシウム遊離を抑え、筋弛緩作用が発現する。

(2) 薬効

ダントロレンは、次の疾患・病態において薬効を示す。

①各種疾患に伴う痙性麻痺、全身こむら返り病

骨格筋に直接作用し、筋小胞体からのカルシウムイオン遊離機構を抑え、トロポニンへの結合カルシウムイオンを減少させ、特にT-システムから筋小胞体に信号が伝達される場が主要部位と推定されている。これにより、脊髄損傷、脳卒中後および多発性硬化症などの上位運動神経疾患による痙性麻痺を軽減させる。

②悪性症候群

本症候群の発症機序は、黒質線条体や視床下部での急激で強力なドパミン受容体遮断、あるいはドパミン神経系と他のモノアミン神経系との協調の障害が中心であり、その他交感神経系障害¹⁾、ドパミン/セロトニン神経系不均衡などが考えられている。症状は、急性の発熱、意識障害、錐体外路症状(筋強剛、振戦、ジストニアなど)、各種自律神経症状がある。ダントロレンの悪性症候群に対する作用機序としては、いまだ不明な部分が多いが、骨格筋の筋小胞体からのカルシウムイオン遊離抑制作用の他に、体温調節中枢のある視床下部におけるセロトニンなどの神経伝達物質の遊離を抑制することが考えられており、その中枢作用が注目されている。

③悪性高熱症

本症は常染色体優性遺伝の潜在的な筋疾患であり、筋小胞体にあるリアノジン受容体の機能異常が主な病因である²⁾。吸入麻酔薬などのトリガーとなる薬物により骨格筋の細胞内カルシウムが異常に上昇し、その結果急激な体温上昇、高熱、筋硬直、横紋筋融解症、アシドーシスなどの骨格筋の代謝亢進が起こることが病態である。ダントロレンは筋小胞体からのカルシウム遊離を抑制することによって治療効果を発現するものと考えられている³⁾。

(3) 薬物動態

静注薬は、投与されて5分以内に作用発現がみられ、半減期は5～6時間程度とされている。おもな代謝は、肝で水酸化により5-ヒドロキシダントロレン(これ自身、筋弛緩作用を有している)、アミノダントロレンなどになり、大部分は尿中、胆汁に排出される。

2) 適応

(1) 上位運動神経疾患による痙性麻痺の軽減、全身こむら返り病

カプセル剤のみ

(2) 悪性症候群の治療

(3) 悪性高熱症の治療

静注剤のみ

3) 用法

(1) 痙性麻痺

経口25mgを1日1回投与、25mgずつ1週間ごとに増量し、1日2～3回に分服、維持量を決定する。1日最高量は150mgとし3回に分服とする。

(2) 悪性症候群

初回量40mg静注、20mgあたり10～15分以上かけて投与し、症状改善しないときは20mgずつ追加増減する。1日投与量200mgまでとし、通常7日以内の投与とする。注射薬の投与後、継続投与が必要で、経口摂取が可能な場合は1回25mgまたは50mgを1日3回、2～3週間投与する。

(3) 悪性高熱症

初回1～2mg/kgを10～15分間で点滴投与し、症状が改善しない場合は1mg/kgずつ追加する。なお総投与量は7mg/kgまでとする。

なお参考として、欧米では、初回投与量は2.5mg/kg、最大投与量を10mg/kgとしているが、必要があればそれ以上の投与も可能として

いる⁴⁾。また、悪性高熱治療後は、悪性高熱の再燃が認められることがあるため、24時間のICU管理が望ましい。再燃が疑われたら、本薬を1mg/kg追加投与する。発症後24時間～48時間は予防的に本薬を4～8時間ごとに1mg/kg静注する方法もある⁴⁾。

(4) その他

海外では、合成麻薬3,4-メチレンジオキシメタンフェタミン(通称：エクスタシー)中毒⁵⁾、熱中症(heat stroke)⁶⁾に対してダントロレンが投与され有効であったとの報告があるが、その適応に関しては検討中である。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ① 静注用ダントロレンの1バイアルには、ダントロレン20mgおよびマンニトール3gを含み、溶解には注射用蒸留水60mLを用いる(温めると溶けやすい)。生理食塩水では凝固するので溶解には使用できない。投与は、単独のルートより行われる必要がある。また、溶解時にpHが高い(約9.5)ので、静注する際には太い静脈から行い、溶液が血管外の組織へ漏れないように注意をする。
- ② 悪性高熱症の治療においては、トリガーとなった薬物の投与中止、酸素投与、代謝性アシドーシスの管理、体温冷却、尿量・電解質の監視・補正といった他の補助的治療を継続して行う。また、悪性高熱症を疑ったら確定診断ができなくても、できるだけ早期にダントロレンを投与することが肝要である。悪性高熱の疑いのある患者への予防的なダントロレンの投与は、その副作用などから推奨されていない。
- ③ 悪性症候群に対するダントロレンの投与に関して、長期に大量投与すると重篤な肝障害などの副作用を示すことがあるため、前述の投与で無効の場合は、プロモクリプチンの併用ないし単独投与を行うべきである。
- ④ 本薬の筋弛緩作用により閉塞性肺疾患、筋無力症などの疾患が増悪することが予想されるため、これらの合併症を有する患者には慎重に投与する。
- ⑤ カルシウム拮抗薬との相互作用に注意を要する。動物実験において、とくにベラパミルとの併用で高カリウム血症を伴った循環虚脱や心室細動をきたすことがあるとされている⁷⁾。人での報告はないが併用は避けるべきである。
- ⑥ ダントロレンは神経伝達には影響を及ぼさないが、非脱分極筋弛緩薬による神経筋遮断の回復を遅延させる¹⁰⁾ことがあるため、周術期の呼吸管理には注意が必要である。

(2) 禁忌

- ① 閉塞性肺疾患あるいは心疾患により、著しい心肺機能低下のみられる患者
- ② 肝疾患のある患者

(3) 副作用

- ① 末梢筋弛緩作用による脱力感、筋力低下、呼吸抑制の報告がある。
- ② 長期にわたる経口投与で肝障害をきたす。特にエストロゲンなどの薬物を投与されている場合は発症頻度が高い。したがって投与開始後は肝機能検査を定期的に行う必要がある。
- ③ そのほかの副作用として嘔気・嘔吐などの消化器症状、イレウス、PIE 症候群、胸膜炎、嗜眠、痙攣などが報告されている。

(4) 妊婦・小児・高齢者

妊婦や小児に対する安全性は確立していない。悪性高熱症を発症した妊婦や小児にダントロレンを投与して治療した報告は数多くあり、悪性高熱症の治療が目的であれば、妊婦・小児ともに適応となる。周産期の妊婦にダントロレンを投与する際には、胎盤移行性¹⁰⁾・乳汁への移行¹¹⁾による新生児への影響も考慮する必要があるが、治療域の用量では、多くの場合問題ないとされている。しかしダントロレンは産後の子宮収縮を抑制する可能性があり¹²⁾弛緩出血の発症に注意する必要がある。高齢者では肝機能および生理機能の低下が予想されるため、低用量から開始し、増量にあたっては慎重に投与する。

5) 参考文献

- 1) Gurrera RJ : Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry 1999;156:2:169-180
- 2) Hopkins PM : Malignant hyperthermia : advances in clinical management and diagnosis. Br J Anaesth 2000;85:118-128
- 3) Zhao F, Li P, Chen SR, et al : Dantrolene inhibition of ryanodine receptor Ca²⁺ release channels. J Biol Chem 2001;276:13810-13816
- 4) Rosenberg H, Davis M, Jammes D, et al : Malignant hyperthermia. Orphanet J Rare Dis 2007;2:21
- 5) Rusyniak DE, Banks ML, Mills EM, et al : Dantrolene use in 3,4-methylenedioxyamphetamine ("Ecstasy")-mediated hyperthermia. Anesthesiology 2004;101:263-264
- 6) Hadad E, Cohen-Sivian Y, Heled Y, et al : Clinical review : Treatment of heat stroke : should dantrolene be considered? Crit Care 2005;9:86-91
- 7) Saltzman LS, Kates RA, Corke BC, et al : Hyperkalemia and cardiovascular collapse after verapamil and dantrolene administration in Swine. Anesth Analg 1984;63:437-438 (動物実験)
- 8) Lynch III C, Durbin CG, Fisher NA, et al : Effect of dantrolene and verapamil on atrioventricular conduction and cardiovascular performance in dog. Anesth Analg 1986;65:252-258 (動物実験)

| | |
|---|----|
| 9) Driessen JJ, Wuis EW, Gielen MJM : Prolonged vecuronium neuromuscular blockade in a patient receiving orally administered dantrolene. Anesthesiology 1985;62:523-524 (症例報告) | 1 |
| | 2 |
| 10) Morison DH : Placental transfer of dantrolene.(letter). Anesthesiology 1983;59:265 | 3 |
| 11) Fricker RM, Hoerauf KH, Drewe J, et al : Secretion of dantrolene into breast milk after acute therapy of a suspected malignant hyperthermia crisis during cesarean section. Anesthesiology 1998;89:1023-1025 (症例報告) | 4 |
| | 5 |
| 12) Weingarten AE, Korsh JI, Neuman GG, et al : Postpartum uterine atony after intravenous dantrolene. Anesth Analg 1987;66:269-270 (症例報告) | 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 |

ネオスチグミンメチル硫酸塩 neostigmine methylsulfate

ネオスチグミン臭化物 neostigmine bromide

1) 薬理作用

(1) 作用機序

ネオスチグミンはアセチルコリンを分解するコリンエステラーゼを一時的に不活化し、アセチルコリンの分解を抑制することで神経筋接合部終板近辺のアセチルコリンを増加させ、コリン作動性伝達を促進させる。

(2) 薬効

アセチルコリン様作用を有するコリン作動薬(副交感神経興奮剤)であり、ニコチン受容体やムスカリン受容体に結合し、腸管運動の亢進、排尿困難の是正、分泌の亢進、気管支収縮、徐脈、縮瞳などを生じる。

(3) 薬物動態

成人に0.043mg/kgのネオスチグミンを投与した時、3分程度で50%、7分程度で100%の拮抗作用を呈する。また、作用持続時間は同量の投与でおよそ60分である¹⁾。50%程度の薬剤は未変化体のまま尿中に排泄されるため、腎障害患者においては作用遷延の可能性がある。血中濃度半減期は腎機能正常患者で77分、腎不全患者で181分である²⁾。

2) 適応

(1) 非脱分極性筋弛緩薬の作用拮抗

(2) 重症筋無力症

(3) 機能的腸管麻痺、手術後および分娩後の排尿困難

3) 用法

(1) 非脱分極性筋弛緩薬の作用拮抗

①本剤の投与は筋弛緩モニターによる回復あるいは自発呼吸の発現を確認した後に行う。

②筋弛緩モニターを使用していない場合は、自発呼吸を確認したのちに成人では2mg(体重50kgで0.04mg/kg)をアトロピン1mg(体重50kgで0.02mg/kg)とともに緩徐に(2~3分かけて)静注する。

③筋弛緩モニターを使用している場合は以下の基準を目安とする³⁾。

a) 四連刺激(Train of four: TOF)カウントで2発出現していない場合
投与せず、筋弛緩の回復を待つ。

b) TOFカウントが2~4発、TOF ratioが⁴⁾0.4未満の場合
ネオスチグミン0.05-0.07mg/kgを投与

c) TOF ratioが⁴⁾0.4以上0.9未満の場合

ネオスチグミン0.02-0.03mg/kgを投与

d) TOF ratioが⁴⁾0.9以上の場合

投与は必須ではない

(アトロピンとともに投与する：著者にて追加)

添付文書上のネオスチグミンの最大投与量は5mgである。

(2) 重症筋無力症、消化管機能低下のみられる手術後および分娩後の腸管麻痺、手術後および分娩後における排尿困難

1回0.25~0.5mgを1日1~3回皮下または筋肉内注射する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①TOFカウントが1以下のような完全筋弛緩状態からの拮抗は期待できない。少なくともTOFカウントで2発出現するか、自発呼吸が出現してから拮抗を行う。

②吸入麻酔薬使用時は、静脈麻酔薬使用時に比べネオスチグミン投与の拮抗に時間を要する⁴⁾。

③アシドーシス、電解質異常、体低温などはネオスチグミンの作用を減弱する。

神経筋遮断作用のある抗生物質(アミノグリコシド系、ポリペプチド系など)は筋弛緩作用を有するため、ネオスチグミンの筋弛緩拮抗作用を減弱する。

④コリンエステラーゼを阻害することで脱分極性筋弛緩薬の分解を抑制するため、スキサメトニウム使用時には禁忌である。

(2) 副作用

①筋無力症状の悪化、呼吸困難、嚥下障害(コリン作動性クリーゼ)：相対的投与不足による筋無力性クリーゼとの鑑別は、呼吸困難、喀

痰排出困難など共通する臨床症状を呈することがあり時に困難である。鑑別困難な場合はエドロホニウム塩化物を2mg静脈内投与し、
症状の悪化または不変であればコリン作動性クラーゼとして対応する。

②徐脈：ネオスチグミンの単独投与では徐脈、血圧低下、Ⅱ度の房室ブロック、QT延長⁵⁾を起こし、心停止に至ることもある。アトロ
ピン硫酸塩0.5～1.0mgをすぐに静脈内投与できるよう、あらかじめ注射器内に準備しておくこと。

③喘息発作：気管支平滑筋を収縮させることによる。

④嘔気嘔吐：副交感神経優位となり、腸管運動が促進されることによる。

(3) 高齢者への投与

加齢による生理的変化によって、ネオスチグミンの作用時間は延長する⁶⁾。Residual blockの出現が増えたという報告はない。

(4) 妊産婦

安全性は確立されていない。

(5) 小児への投与

成人より少ない投与量で拮抗できる。作用発現時間と作用持続時間は成人と差はないとされる。

5) 参考文献

- 1) Cronnelly R, Morris RB, Miller RD: Edrophonium: Duration of action and atropine requirement in humans during halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1982;57:261-266
- 2) Bevan DR, Donati F, Kopman AF: Reversal of neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1992;77:785-805
- 3) Brull SJ, Kopman AF: Current status of neuromuscular reversal and monitoring. *Anesthesiology* 2017;126:173-190
- 4) Kim KS, Cheong MA, Lee HJ, et al: Tactile assessment for the reversibility of rocuronium-induced neuromuscular blockade during propofol or sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2004;99:1080-1085
- 5) Srivastava A, Hunter JM: Reversal of neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2009;103:115-129
- 6) Murphy GS, De Boer HD, Eriksson LI, et al: Reversal (Antagonism) of neuromuscular blockade. In Miller RD (eds); *Anesthesia*, 8th edition, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2015, pp1015-1024

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

●Ⅹ 産科麻酔薬の「ロクロニウム臭化物」の頁へ ●Ⅹ 小児麻酔薬の「ロクロニウム臭化物」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序

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

(2) 薬効

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

(3) 薬物動態

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

2) 適応

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

(1) 麻酔時の筋弛緩

(2) 気管挿管時の筋弛緩

3) 用法

(1) 投与量

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

迅速導入に使用する筋弛緩薬としてのスキサメトニウムとロクロニウムに関するメタアナリシス⁸⁾によると、スキサメトニウムはロクロニウムと比較してより良い挿管状態を得られる。ロクロニウム1mg/kg静注は挿管状態が受容可能で代替薬となりうるが、作用持続時間が著明に延長するためサガマデクスの準備が必要である。

(1) 投与経路

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

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①毒薬であり、その作用および使用法について熟知した医師のみが使用する。また、適切な呼吸管理ができる医師のみが使用する。 1
呼吸抑制を起こすので十分な自発呼吸が回復するまで必ず調節呼吸を行う。 2
- ②筋弛緩の程度を客観的に評価し、安全かつ適切に使用するために、筋弛緩モニターを必要に応じて行う。特に持続注入により投与する場合は、モニターを用いて適切に注入速度を調節する。 3
4
- ③本薬の筋弛緩効果を拮抗するには、スガマデクスまたは抗コリンエステラーゼ薬ならびに抗コリンエステラーゼ薬の副作用防止のためアトロピンを静注するが、筋弛緩モニターによる回復または自発呼吸の発現を確認した後に投与する。筋弛緩作用の残存による呼吸抑制、誤嚥等の合併症を防止するため、患者の筋弛緩が十分に回復したことを確認した後に抜管する。 5
6
7
- ④スガマデクスの投与量が不十分であった場合、筋弛緩の再発(再クラーレ化)を起こすリスクがあるため、使用にあたってはスガマデクス投与時の筋弛緩状態の深さと体重に応じた適正用量を投与する。 8
9
- (2) 禁忌** 10
本薬の成分または臭化物に対して過敏症の既往歴のある患者。重症筋無力症、筋無力症候群の患者のうち、スガマデクスナトリウムに対して過敏症の既往歴のある患者〔筋弛緩回復剤であるスガマデクスナトリウムを使用できないため、筋弛緩作用が遷延しやすい。〕 11
12
- (3) 副作用** 13
- ①ショック、アナフィラキシー 14
ショック、アナフィラキシー(気道内圧上昇、血圧低下、頻脈、全身発赤等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し適切な処置を行う。 15
16
- ②遷延性呼吸抑制 17
遷延性呼吸抑制があらわれることがある。このような場合には、自発呼吸が回復するまで呼吸管理を行う。 18
- ③横紋筋融解症 19
類薬で筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることが報告されているので、このような場合は直ちに投与を中止するなど、適切な処置を行う。 20
21
- ④気管支けいれん 22
気管支けいれんを起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。 23
- ⑤その他 24
注入時に疼痛が認められ、静脈麻酔薬で麻酔導入後にも小児では80%以上に注入部(例えば上肢)の逃避反応を生じる。リドカイン1mg/kgの前投与により発生率は半減する⁹⁾。 25
26
- (4) 高齢者** 27
高齢者では、排泄が遅れるため作用が遷延することがある。高齢者では非高齢者と比較してクリアランスが低下(高齢者：3.67mL/min/kg、非高齢者：5.03mL/min/kg)し、高齢者における作用持続時間は非高齢者と比較して延長が認められる¹⁰⁾。 28
29
- (5) 薬力学・薬物動態学に影響を及ぼす病態・疾患** 30
- ①肝胆道系疾患 31
肝疾患、胆道疾患の患者では排泄が遅れるため作用が遷延することがある。肝硬変患者では健康成人と比較してクリアランスが低下(健康成人：3.70mL/min/kg→肝硬変患者：2.66mL/min/kg)し、作用持続時間が延長(42.3分→53.7分)する¹¹⁾。 32
33
- ②腎不全 34
腎不全患者では健康成人と比較してクリアランスが低下し、腎疾患の患者では排泄が遅れるため作用が遷延する。 35
- ③循環時間延長時 36
心拍出量の低下が認められる患者では、作用発現時間が遅延し、また作用が遷延する。 37
- ④神経筋疾患 38
神経筋疾患の患者(筋ジストロフィー、筋緊張症候群、先天性ミオパシー、脊髄性筋萎縮症、ギラン・バレー症候群等) 39
またはポリオ罹患後の患者では様々な反応を示すので、十分な注意が必要である。重症筋無力症、筋無力(Eaton-Lambert)症候群の患者では、非脱分極性筋弛緩薬に対する感受性がきわめて高いため、反応をみながら少量ずつ投与する。筋弛緩モニターによる確認を必ず行うとともに、患者の呼吸状態等に十分注意し、必要に応じてスガマデクスによる筋弛緩状態からの回復を行う¹²⁾。また、これらの患者では筋弛緩状態からの回復に抗コリンエステラーゼ剤を使用しない。 40
41
42
43
- ⑤低体温 44
低体温麻酔および低体温灌流法による人工心肺使用の患者では、作用が増強し、作用持続時間が延長する。 45
- ⑥ロクロニウムの作用を増強するその他の状態 46
電解質異常(低カリウム血症、低カルシウム血症、高マグネシウム血症等)、低蛋白血症、脱水症、アシドーシス、高二酸化炭素血症の患者では、ロクロニウムの作用が増強される。肥満の患者では、実体重で投与量を算出した場合、作用持続時間が延長し回復が遅延することがある。 47
48
49
- ⑦ロクロニウムの作用持続時間は、他の非脱分極性筋弛緩薬と比較して、個体差が大きいことが報告されている。したがって投与時には筋弛緩モニターを用いた客観的評価が不可欠である。 50
51

| | |
|---|--|
| (6) その他の注意点 | 1 |
| 呼吸管理を目的として長期にわたり連続投与した際に、筋弛緩作用の遷延または四肢麻痺、ミオパシー等を生じたとの報告がある。 | 2 |
| (7) 他の薬物との相互作用 | 3 |
| ① 増強作用 | 4 |
| a) 吸入麻酔薬 | 5 |
| イソフルラン、セボフルラン、エンフルラン、ハロタン、エーテル等 | 6 |
| b) カリウム排泄型利尿薬 | 7 |
| フロセミド、チアジド系 | 8 |
| c) 低カリウム血症により本薬の作用が増強されることがある。 | 9 |
| d) 抗生物質(アミノグリコシド系、リンコマイシン系、ポリペプチド系、アシルアミノペニシリン系)、MAO阻害薬、プロタミン製剤、β遮断薬、リドカイン、プロピバカイン、メロニダゾール、カルシウム拮抗薬、シメチジン、マグネシウム塩製剤、キニジン、キニーネ、リチウム塩製剤、フェニトイン | 10 11 12 |
| ② 減弱作用 | 13 |
| a) 塩化カルシウム製剤、塩化カリウム製剤、プロテアーゼ阻害薬(ガベキサート、ウリナスタチン) | 14 |
| b) 副腎皮質ホルモン薬、抗癲癇薬(カルバマゼピン、フェニトイン)の長期前投与により、ロクロニウムの筋弛緩作用が減弱されることがある。 | 15 16 |
| ③ 可変的作用 | 17 |
| a) 作用持続時間の異なる非脱分極性筋弛緩薬を逐次使用した場合、最初に使用した筋弛緩薬の作用が影響するため、投与順により、本薬の筋弛緩作用が減弱あるいは、増強することがある。 | 18 19 |
| b) スキサメトニウム投与後に本薬を投与すると、本薬の筋弛緩作用が増強されることがある。また、本薬投与後、スキサメトニウムを投与すると本薬の作用が増強または減弱される。 | 20 21 22 |
| 5) 参考文献 | 23 |
| 1) Foldes FF, Nagashima H, Nguyen HD, et al : The neuromuscular effects of ORG9426 in patients receiving balanced anesthesia. Anesthesiology 1991;75:191-196 | 24 25 |
| 2) 新宮興, 増澤宗洋, 表圭一, 他 : Org9426(臭化ロクロニウム)の筋弛緩作用 - 臭化ベクロニウムとの比較 - . 麻酔 2006;55:1140-1148 | 26 |
| 3) 小竹良文, 武田純三, 尾崎眞, 他 : Org9426(臭化ロクロニウム)のボーラス投与時における麻酔薬との相互作用検討試験. 麻酔 2006;55:873-879 | 27 |
| 4) 高木俊一, 尾崎眞, 岩崎寛, 他 : Org9426(臭化ロクロニウム)持続注入時における麻酔薬との相互作用. 麻酔 2006;55:963-970 | 28 |
| 5) 鈴木孝浩, 佐伯茂, 武田純三, 他 : バランス麻酔下の成人手術患者におけるOrg9426 の薬物動態, 薬力学および安全性試験. 麻酔 2006;55:419-427 | 29 30 |
| 6) Khuenl-Brady K, Castagnoli KP, Canfell PC, et al : The neuromuscular blocking effects and pharmacokinetics of ORG 9426 and ORG 9616 in the cat. Anesthesiology 1990;72:669-674 (動物実験) | 31 32 |
| 7) Wierda JM, Kleef UW, Lambalk LM, et al : The pharmacodynamics and pharmacokinetics of Org 9426, a new non-depolarizing neuromuscular blocking agent, in patients anaesthetized with nitrous oxide, halothane and fentanyl. Can J Anaesth 1991;38:430-435 | 33 34 |
| 8) Tran DTT, Newton EK, Mount VAH, et al. Rocuronium vs. succinylcholine for rapid sequence intubation: a Cochrane systematic review. Anaesthesia 2017;72:765-777 | 35 36 |
| 9) Shevchenko Y, Jocson JC, McRae VA, et al : The use of lidocaine for preventing the withdrawal associated with the injection of rocuronium in children and adolescents. Anesth Analg 1999;88:746-748 | 37 38 |
| 10) Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, et al : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (Org 9426) in elderly surgical patients. Anesth Analg 1993;77:1193-1197 | 39 40 |
| 11) van Miert MM, Eastwood NB, Boyd AH, et al : The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with hepatic cirrhosis. Br J Clin Pharmacol 1997;44:139-144 | 41 42 |
| 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 | 43 44 45 46 47 48 49 50 51 |