

麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第4版

Ⅶ 輸液・電解質液

D-マンニトール(D-mannitol).....	182	膠質輸液/デキストラン40配合剤 (dextran 40 combined).....	197
アミノ酸製剤(amino acid solution).....	184	膠質輸液/ヒドロキシエチルデンプン配合剤 (hydroxyethylated starch combined).....	199
アルブミン製剤(albumin solution).....	186	脂肪乳剤(fat emulsion).....	202
カリウム製剤(potassium solution).....	188	人工腎臓補充液.....	205
カルシウム製剤(calcium solution).....	189	輸液類(晶質輸液、開始液、維持液).....	207
グリセリン(glycerine).....	190		
ナトリウム製剤(sodium solution).....	192		
マグネシウム製剤(magnesium solution).....	194		

「輸液・電解質液」として周術期に用いられる輸液類およびその補充に用いられる電解質液をまとめた。それに伴い晶質輸液と併せて開始液、維持液を記載するとともに、脂肪乳剤、アミノ酸製剤、アルブミン製剤、グリセリン、人工腎臓補充液を追加した。これらは「日本医薬品集」のみの使用方法では臨床の現状を反映しておらず、本章ではできるだけのエビデンスを求めて掲載した。特に脂肪乳剤はその本来の栄養補給の目的以外に、局所麻酔薬中毒による心停止や重篤な心血管系合併症に対する効果が示され、イギリスなどにおいてはガイドラインに採用されている状況を鑑み、その使用方法を記載した。

アミノ酸製剤においては、周術期低体温防止効果を目的とした使用を解説した。アルブミン製剤においては、重症患者に対する使用の是非に関しては議論のあるところであるが、最近の知見を記載した。今後もエビデンスの質の高い報告に応じて、追記、改訂していきたいと考えている。

●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

D-マンニトール D-mannitol

●Ⅻ その他の「D-マンニトール」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序

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

(2) 薬効

①脳脊髄圧低下作用²⁾

マンニトールは血漿浸透圧を高め、血液と脳間に浸透圧勾配を生じ、脳実質から水を吸収する。この作用によって脳浮腫を軽減し、頭蓋内圧亢進の治療に用いられる。ただし、マンニトール投与により脳脊髄圧は低下するが、明確な用量反応関係は観察されていない^{3,4)}。0.25g/kgの静注でも脳圧低下作用は観察される⁵⁾が、1g/kgが一般的に投与されている。

②急性腎不全の予防および治療⁵⁾

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

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

③眼内圧低下作用⁷⁾

④脳循環改善作用(No reflow 現象の予防)

脳虚血に伴う脳の腫脹(毛細血管内皮細胞およびその周囲のグリア細胞に及び、血管内腔の狭小化を引き起こし、脳の腫脹を助長する)による脳循環の障害を改善する効果が示唆されている⁸⁾。

(3) 薬物動態

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

2) 適応

(1) 術中・術後・外傷後および薬物中毒時の急性腎不全の予防および治療

(2) 脳圧低下および脳容積の縮小

(3) 眼内圧低下

3) 用法

(1) 通常の使用法

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

(2) 色素性腎症(ミオグロビン血症等)による急性尿管管壊死の予防

本邦では適応外である。6.25~12.5gを6時間ごとに静注する⁹⁾。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

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

[マンニトールテスト]

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

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

(2) 禁忌

- ①重篤な鬱血性心不全、明らかな肺水腫、重症腎疾患に起因する無尿

急速な循環血液量の増加に起因する急性腎不全、肺水腫の増悪をきたす危険性があるため。

- ②急性頭蓋内出血のある患者

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

(3) 副作用

- ①心血管系

浮腫、高血圧、低血圧(高張液の末梢血管拡張作用¹⁰)、胸部圧迫感

- ②呼吸器系

肺水腫、低酸素血症

- ③腎臓

急性腎不全

- ④中枢神経系

頭痛、嘔気、眩暈(脳圧変動による)

- ⑤電解質異常

代謝性アシドーシス、高カリウム血症(細胞内液が細胞外に移行するのに伴い細胞内カリウムが細胞外へ移行するため¹⁰)、低ナトリウム血症、高ナトリウム血症(長期間の使用において起こりうる)

- ⑥その他

悪寒、口渇、蕁麻疹など

(4) 高齢者

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

(5) 妊婦、産婦、授乳婦等

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

(6) 小児

頭部外傷では有効との報告もある¹²。

5) 参考文献

- 山岡久泰：くすり-マンニトール(Mannitol)。臨床麻酔 1980;4:610-611
- James HE, Langfitt TW, Kumar VS, et al : Treatment of intracranial hypertension. Analysis of 105 consecutive, continuous recordings of intracranial pressure. Acta Neurochir (Wien) 1977;36:189-200
- Marshall LF, Smith RW, Rauscher LA, et al : Mannitol dose requirements in brain-injured patients. J Neurosurg 1978;48:169-172
- Sorani MD, Manley GT : Dose-response relationship of mannitol and intracranial pressure : a metaanalysis. J Neurosurg 2008;108:80-87
- Parry WL, Schaefer JA, Mueller CB : Experimental studies of acute renal failure. I. The protective effect of mannitol. J Urol 1963;89:1-6 (動物実験)
- 池尻泰二, 小林春樹, 田中実 : 術後腎不全予防のためのマンニトールの効果について。外科診療 1966;8:1474-1481
- Barry KG, Khoury AH, Brooks MH : Mannitol and isosorbide. Sequential effects on intraocular pressure, serum osmolality, sodium, and solids in normal subjects. Arch Ophthalmol 1969;81:695-700
- 松前孝幸, 飯島一彦, 山本達郎 : 蘇生時におけるマンニトールの脳血流, 脳代謝に及ぼす影響。麻酔 1984;33:356-361 (動物実験)
- Ron D, Taitelman U, Michaelson M, et al : Prevention of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. Arch Intern Med 1984;144:277-280
- Greenhow DE, Marshall BE : The hypotensive response to rapid intravenous administration of hypertonic solutions in man and in the rabbit. Anesthesiology 1979;50:30-35 (動物実験)
- 五十洲剛, 後藤真理亜, 菅桂一, 他 : マンニトールの投与速度が血清カリウムに与える影響。臨床麻酔 2002;26:178-180
- 富田忠則 : 小児頭部外傷の急性期の管理。脳と発達 2000;32:132-113 (総説)

アミノ酸製剤 amino acid solution

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序	2
含有率30%に高められた分枝鎖アミノ酸(ロイシン・イソロイシン・バリン)はおもに筋肉組織で代謝され、筋蛋白の分解抑制作用や合成促進作用を示す。	3
(2) 薬効	5
①窒素節約作用	6
②血漿蛋白合成作用	7
③筋蛋白分解抑制作用	8
④血清遊離アミノ酸パターンを維持	9
⑤熱産生	10
(3) 薬物動態	11
健常成人に10%製剤200mLを前腕皮静脈に2時間投与すると、血清アミノ酸分画はそれぞれ軽度上昇を認めたが、1時間後にはほぼ前値に復した。	12
2) 適応	15
(1) 低蛋白血症、低栄養状態、手術前後の状態におけるアミノ酸補給	16
(2) 周術期低体温防止	17
添付文書の効能・効果には記載なし。使用法を参照のこと。	18
3) 使用法	20
(1) 用量	21
通常成人は1回10%製剤200～400mLを緩徐に点滴静注する。投与速度は、アミノ酸量として60分間に10g(100mL)前後が望ましい。小児、老人、重篤な患者には更に緩徐に注入する。なお、年齢、症状、体重により適宜増減する。	22
(2) 周術期低体温防止	24
①周術期低体温防止目的としてのアミノ酸投与は、可能な限り麻酔導入前より始めるのが望ましい。投与開始より1時間ほどで体温低下抑制効果が生じ、投与後2～3時間継続する ¹⁾ 。	25
②アミノ酸投与による体温保持効果は用量依存性に発揮される。他の加温措置を講じることができない場合、アミノ酸投与のみで中枢温の低下を抑制するには、アミノ酸量として0.4～0.6g/kg/hr程度の投与が必要である ²⁾ 。	27
③中枢温が低下した時点からのアミノ酸投与開始では、対照の生食群と比較して中枢温の上昇効果は認められないが、末梢血管収縮は抑制されシバリング発生率と重症度低下に寄与する ³⁾ 。	29
4) 注意点	32
(1) 基本的注意点	33
生体のアミノ酸利用率上、糖類輸液剤と同時投与することが望ましい。	34
(2) 禁忌	35
①肝性昏睡または肝性昏睡の可能性のある患者	36
②重篤な腎障害のある患者または高窒素血症の患者	37
③アミノ酸代謝異常症の患者	38
(3) 慎重投与	39
①高度のアシドーシスのある患者	40
②鬱血性心不全のある患者	41
③低ナトリウム血症の患者	42
(4) 副作用	43
発疹、胸部不快感、動悸、悪寒、発熱、熱感、頭痛、悪心、嘔吐、ASTの上昇、ALTの上昇、BUNの上昇、総ビリルビンの上昇、血管痛、大量急速投与によるアシドーシス	44
(5) 高齢者	46
一般に高齢者では生理機能が低下しているため、投与速度を緩徐にし、減量するなど注意すること。	47

(6) 妊婦、産婦、授乳婦

①妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない)。

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

(7) 小児

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

5) 参考文献

- 1) Sellden E, Branstrom R, Brundin T : Preoperative infusion of amino acids prevents postoperative hypothermia. Br J Anaesth 1996;76:227-234
- 2) 根岸千春, 尾崎眞, 鈴木英弘, 他 : 麻酔中の低体温予防に対する至適アミノ酸投与量の検討. J Anesth 2000;14(Suppl):85
- 3) Inoue, S, Shinjo, T, Kawaguchi, M et al : Amino acid infusions started after development of intraoperative core hypothermia do not affect rewarming but reduce the incidence of postoperative shivering during major abdominal surgery: a randomized trial. J Anesth 2011;25:850-854

アルブミン製剤 albumin solution

日本医学会の分科会に所属する日本輸血・細胞治療学会が「科学的根拠に基づく輸血ガイドライン」を平成31年3月に作成したことにもな
1
い¹⁾、今回の改訂においてもこれに準拠して改訂を行った。
2

なおアルブミンの使用量は、適正使用への呼びかけも奏功し原料血漿換算で、過去の最大使用量の384万L(1985年)から125万L(2015年)へと約
3
67%減少した。その結果アルブミン製剤(人血清アルブミン、加熱人血漿たん白)の自給率は5%(1985年)から56.4%(2015年)へ、免疫グロブリン
4
製剤の自給率は40%(平成7(1995)年)から95.6%(平成27(2015)年)へと上昇している¹⁾(平成31年3月厚生労働省医薬・生活衛生局)。
5

1) 薬理作用

(1) 作用機序

血漿膠質浸透圧を維持することにより循環血漿量を確保する。
6
7
8

(2) 薬効

循環血液量を増加させる。
9
10

(3) 薬物動態

静脈内投与のため、投与直後から最高血中濃度に達する。全ての組織、体液中に水とともに移行する。なお寺松らは蛍光色素で標識した
11
アルブミンを家兎に投与したところ、アルブミンの特異的貯蔵臓器は認められず、各組織の筋層間及び間質内に広く分布していたと報告
12
している。以前は遺伝子組換え人血清アルブミン製剤が存在したが、現在では使用できない状況にある。
13
14
15

2) 適応

(1) アルブミンの喪失(熱傷、ネフローゼ症候群など)およびアルブミン合成低下(肝硬変症など)による低アルブミン血症
16
17

(2) 出血性ショック

厚生労働省医薬食品局血液対策課による「血液製剤の使用指針」(平成31年3月30日)によると、麻酔科関連では次のように記載されている。
18
19
《出血性ショック等》
20

●循環血液量の30%以上の出血をみる場合は、細胞外液補充液の投与が第1選択となり、人工膠質液の併用も推奨されるが、原則としてア
21
ルブミン製剤の投与は必要としない。
22

●循環血液量の50%以上の多量の出血が疑われる場合や血清アルブミン濃度が3.0g/dL未満の場合には等張アルブミン製剤の併用を考慮す
23
る。
24

●循環血漿量の補充量は、バイタルサイン、尿量、中心静脈圧や肺動脈楔入圧、血清アルブミン濃度、更に可能であれば膠質浸透圧を参
25
考にして判断する。
26

●腎機能障害などで人工膠質液の使用が不適切と考えられる場合には、等張アルブミン製剤を使用する。また、人工膠質液を1,000mL以
27
上必要とする場合にも、等張アルブミン製剤の使用を考慮する。《人工心肺を使用する心臓手術》
28

●通常、心臓手術時の人工心肺の充填には、主として細胞外液補充液が使用される。人工心肺実施中の血液希釈で起こった一時的な低ア
29
ルブミン血症は、アルブミン製剤を投与して補正する必要はない。ただし、術前より血清アルブミン濃度または膠質浸透圧の高度な低
30
下のある場合、あるいは体重10kg未満の小児の場合などには等張アルブミン製剤が用いられることがある。また術前に低アルブミン血
31
症が存在する心臓手術患者において、アルブミン製剤の投与が術後腎機能障害の発生を低下させる、とのエビデンスが報告されている。
32

(3) その他

敗血症や敗血症性ショックに伴う急性低タンパク血症において、患者の生命予後の改善に関しては、細胞外液補充液と比較してアルブミ
34
ン製剤の優位性を示すエビデンスに乏しい。したがって、このような患者の初期治療には細胞外液補充液を第一選択薬とすることを強く
35
推奨する²⁾。なお、大量の晶質液を必要とする場合などは、細胞外液補充液として、アルブミン製剤の投与を考慮してもよい。
36

また重症熱傷症例では、急性期の輸液において、生命予後や多臓器障害などの合併症に対するアルブミン製剤を含むコロイド輸液の優越
37
性は、細胞外液補充液と比較して明らかではない³⁾。総輸液量の減少、一時的な膠質浸透圧の維持、腹腔内圧の上昇抑制を目的とする場
38
合は等張アルブミン製剤の投与を推奨する。
39
40

3) 用法

通常成人1回100~250mL(ヒト血清アルブミンとして5~12.5g)を緩徐に静注または点滴静注する。なお、年齢、症状、体重により適宜増
42
減する。本剤の大量使用はナトリウムの過大な負荷を招くことがあるので注意すること。投与後の目標血清アルブミン濃度としては、
43
急性の場合は3.0g/dL以上、慢性の場合は2.5g/dL以上とする。
44

近年、重症患者に対するアルブミン製剤の使用の是非に関しては多くの議論がある。どのような患者にアルブミンを投与するべきかと
45
いう問題は解決されておらず、麻酔中のアルブミン製剤使用に関しても今後の研究が待たれる。また循環血漿量確保の目的では、アル
46
ブミン製剤以外に、細胞外液補充液や人工膠質液(ヒドロキシエチルデンプン(HES)製剤、デキストラン製剤)があるが、これらの製剤よ
47

りもアルブミン製剤が有利であるとするエビデンスは乏しく、病態に応じて使い分ける必要がある。近年の研究により、周術期において、アルブミン合成が健常状態よりも亢進していること、またアミノ酸を含む適切な栄養管理により、生体内のアルブミン合成が促されることがわかってきているため安易な使用は控える⁴⁾。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

患者への説明が必要である。本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、ヒト血漿を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

(2) 禁忌

- ①本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者
- ②本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は原則禁忌

(3) 副作用

ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、喘鳴、胸内苦悶、血圧低下、脈拍微弱、チアノーゼ等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(4) 高齢者

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(5) 妊婦

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害(流産、胎児水腫、胎児死亡)が起こる可能性を否定できないので、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(6) 小児

未熟児、新生児に対する安全性は確立していない。

5) 参考文献

- 1) 厚生労働省医薬・生活衛生局. VI アルブミン製剤の適正使用. 血液製剤の使用指針. 2019
- 2) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Crit Care Med. 2017;45(3):486-55
- 3) Eljaiek R, Heylbroeck C, Dubois MJ. Albumin administration for fluid resuscitation in burn patients: A systematic review and meta-analysis. Burns. 2017;43(1):17-24
- 4) Hülshoff A, Schrickler T, Elgandy H, et al. Albumin synthesis in surgical patients. Nutrition. 2013;29(5):703-707

カリウム製剤 potassium solution

同じ塩化カリウム製剤でも1mlが1mEqの製剤(KCL補正液：大塚、KCL注：テルモ)と2mEqの製剤(K. C. L.：丸石)がある¹⁾ため必ず確認してから使用する。

1) 薬理作用

低カリウム血症時のカリウムの補充。

2) 適応

(1) 体内のカリウム減少に由来する低カリウム血症

利尿薬、副腎皮質ホルモン、強心配糖体、重症嘔吐、下痢、摂取不足など。

(2) 細胞内シフトに由来する低カリウム血症

低クロール性アルカローシス。電解質補液の電解質補正。アルカローシス、低体温、インスリンの使用など。

細胞内シフトに由来する低カリウム血症では、その原因の改善を考慮した後に投与する。

3) 使用法

(1) ボーラス投与禁忌

(2) 40mEq/L(500mlの輸液に20mEq)以下に希釈して投与。

(3) 投与速度は20mEq/hrを超えない。

(4) 1日量100mEqを超えない。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

① 投与に際して心臓伝導障害、致死性不整脈が出現することがあり、著明な高カリウム血症では心停止をきたす。そのためボーラス投与や急速静注をしてはならない。

② 投与中は経時的に血清カリウム値を測定し、テント状T波、P波の平坦化などの心電図変化に注意を払う。

③ 下記禁忌以外に、急性脱水症、広範囲熱傷、外傷患者では高カリウム血症をきたしやすいので注意する。

④ 抗アルドステロン薬、ACE阻害薬、カリウム保持性利尿薬、非ステロイド性消炎鎮痛薬との併用も高カリウム血症をきたしやすい。

⑤ X線照射後MAP加赤血球濃厚液、特に照射後時間が経ったものと同時に投与すると予想以上のカリウム濃度の上昇を認めることがある。

⑥ ジギタリスへの感度が増大し不整脈をもたらすことがある。

⑦ 血管外に高濃度カリウム液が漏出すると、組織の壊死を生じる。

⑧ 補充療法に反応しない低カリウム血症は、低マグネシウム血症が存在していることがあり、マグネシウムの補充も考慮する²⁾。

(2) 禁忌

高カリウム血症、高度腎障害、副腎障害。

(3) 副作用

高カリウム血症による心臓伝導障害、心停止。

(4) 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量などを考慮する。

(5) 妊婦

腎機能などを考慮して慎重に投与する。

(6) 小児

1日投与量は3～5mEq/kgを超えないようにする。

5) 参考文献

1) 浦部晶夫, 島田和幸, 川合眞一: 今日の治療薬2020, 南江堂, 2020, pp 525-526

2) Whang R, Flink EB, Dyckner T, et al: Magnesium depletion as a cause of refractory potassium repletion. Arch Intern Med 1985;145:1686-1689 (症例報告)

カルシウム製剤 calcium solution

カルシウムとして2%塩化カルシウムでは360mEq/L、0.5モル塩化カルシウムでは1000mEq/L、10%グルクロン酸カルシウムでは464mEq/L、5%アスパラギン酸Caでは330mEq/Lを含有する¹⁾。

1) 薬理作用

カルシウムの補充

2) 適応

- (1) 低カルシウム血症、低カルシウム血症に起因するテタニーおよびテタニー関連症状
- (2) 小児脂肪便におけるカルシウム補給
- (3) 高カリウム血症、高マグネシウム血症
- (4) 鉛中毒、マグネシウム中毒
- (5) 妊婦の骨軟化症、低血圧

3) 使用法

通常成人には、カルシウム7～10mEqを、生理食塩水100mLに希釈して、1mEq/min以下の速度で静注する。その後、カルシウム10～30mEqを生理食塩水500mLに希釈して6～10時間で持続投与する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ① 高カルシウム血症に陥ることがあるので、経時的に血清カルシウム値を測定し、心電図で徐脈や重篤な不整脈の発生を監視する。
- ② ジギタリスと協同的に作用して急速投与で心停止を生じることがある。
- ③ 腎不全患者では、容易に高カルシウム血症を呈する。またアシドーシスを促進するおそれがある。
- ④ 重炭酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、リン酸塩、硫酸塩、酒石酸塩を含む製剤と配合すると白濁する。
- ⑤ 活性型ビタミンDと併用すると高カルシウム血症があらわれやすい。
- ⑥ 血管外に高濃度カルシウムが漏出すると組織の壊死が生じることがある。
- ⑦ 非脱分極性筋弛緩薬の作用が減弱する可能性がある。
- ⑧ セフトリアキソンナトリウムと配合した場合に沈殿を生じることがある。海外でセフトリアキソンナトリウムとの配合で重篤な副作用が出現した報告がある。

(2) 禁忌

- ① 高カルシウム血症
- ② 腎結石症
- ③ 重篤な腎不全

(3) 副作用

高カルシウム血症による心停止

(4) 高齢者

一般に高齢者は腎機能が低下していることが多いため、投与に際し減量などを考慮する。

(5) 妊婦

腎機能などを考慮して慎重に投与する。

(6) 小児

低カルシウム血症は、早産児、糖尿病の母親の子にみられ、振戦や被刺激性亢進、無呼吸発作、不整脈を呈する。0.4～0.8mEq/kgを1mEq/min以下の速度で投与する。新生児または乳幼児への注射においては、血管外漏出をおこしやすいので注意する。

5) 参考文献

- 1) 河野克彬：輸液療法入門 改訂2版、金芳堂、1998、pp 148-149

グリセリン glycerine (別名:グリセロール glycerol)

●XII その他の「グリセリン」の頁へ

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序	2
グリセリンは血管内に投与されると血液の浸透圧を上昇させ、浮腫を形成している領域の細胞内液および細胞外液から水を移動させると考えられている ¹⁾ 。	3
(2) 薬効	4
①脳脊髄圧降下作用	5
グリセリンは血液の浸透圧を高め、血液と脳の間浸透圧勾配を生じ、脳実質から水を吸収する。この作用によって脳浮腫を軽減し、頭蓋内圧亢進の治療に用いられる。脳梗塞患者への投与により、短期死亡率を改善させる可能性がある ²⁾ 。	6
②眼内圧降下作用	7
上記①と同様の作用機序により、眼内圧の降下作用も認められる。	8
③脳血流増加作用	9
④脳酸素代謝改善および脳酸素消費量増加作用 ^{3,4)}	10
⑤脳血流再分布作用 ^{5,6)}	11
(3) 薬物動態	12
65%が48時間までにCO ₂ として呼気中に排泄され、尿中に9～13%、胆汁中に1%以下が排泄される。	13
2) 適応	14
(1) 頭蓋内圧亢進、頭蓋内浮腫の治療および脳容積の縮小を必要とする場合	15
(2) 脳外科手術後の後療法	16
(3) 眼内圧降下を必要とする場合	17
(4) 眼科手術時の眼容積縮小	18
3) 用法	19
(1) 用量	20
通常1回200～500mLを1日1～2回、500mLあたり2～3時間かけて点滴静注する(10%溶液)。なお、年齢、症状により適宜増減する。	21
(2) 脳外科手術時の脳容積縮小目的の場合	22
1回500mLを30分かけて点滴静注する。	23
(3) 眼内圧降下および眼科手術時の眼容積縮小目的の場合	24
1回300～500mLを45～90分かけて点滴静注する。	25
4) 注意点	26
(1) 基本的注意点	27
①急性の硬膜下・硬膜外血腫が疑われる患者には、出血源を処理し、再出血がないことを確認する。血腫の存在を確認することなく本薬を投与すると、頭蓋内圧の下降により一時止血していたものが再び出血する可能性がある。	28
②製剤には塩化ナトリウムが含まれているので、食塩摂取制限の必要な患者に投与する場合には注意する。	29
③乳酸アシドーシスがあらわれることがあるので注意する。	30
④心臓、循環器系機能障害のある患者に対しては、循環血液量を増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化する可能性がある。	31
⑤腎障害のある患者に対しては、水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化する可能性がある。	32
⑥尿崩症の患者に対しては適切な水分、電解質管理が必要である。グリセリン製剤の投与により電解質等に影響を与え、症状が悪化することがある。	33
⑦糖尿病の患者に対しては非ケトン性高浸透圧性昏睡があらわれる可能性がある。	34
(2) 禁忌	35
①先天性のグリセリン、果糖代謝異常症の患者	36
重篤な低血糖症が発現することがある。フルクトース-1、6-ビスホスファターゼ(FBPase)欠損症の新生児、乳児、幼児に対して、脳浮腫あるいは代謝不全から誘発される脳浮腫予防のためにグリセリン製剤(本邦で販売されている製剤には果糖が含まれている)を投与して神経障害(痙攣、頻呼吸、嗜眠等)があらわれ、死亡したとの報告がある ⁷⁾ 。新生児等の脳浮腫、原因不明の意識障害に対し投与する際には、血糖値、血中乳酸値を測定し、糖新生系の異常、特にFBPase欠損症の可能性が疑われる場合には投与しないこと。さ	37

らに、投与中、投与後においては、血糖低下傾向がないこと、および意識障害に代表される神経症状、脳浮腫の悪化が生じないことを確認し、悪化がみられた場合は、このような患者への本薬の投与は中止する。

②成人発症Ⅱ型シトルリン血症の患者

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

(3) 副作用

①泌尿器

尿潜血反応陽性、血色素尿、血尿、尿意

②消化器

嘔気、嘔吐

③代謝異常

乳酸アシドーシス、低カリウム血症、高ナトリウム血症、非ケトン性高浸透圧性昏睡

④その他

頭痛、口渴、腕痛、血圧上昇、倦怠感

(4) 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、本薬投与に際しては水・電解質異常に留意し、慎重に投与する。

(5) 妊婦

脳圧亢進患者に長期投与した報告がある⁹⁾。

(6) 小児

新生児期の脳圧降下療法として安全に使用できるとの報告がある⁹⁾。

(7) 脳卒中治療ガイドライン2021によるエビデンス¹⁰⁾

ガイドラインが2021年日本脳卒中学会により改定され、推奨度はグリセロールおよびマンニトールで推奨度BからCに変更された。

理由としてシステマティックレビューで現在までの結果を統合解析し、脳梗塞または脳出血に対するグリセロール投与は短期の生命転帰について良好な効果を示したものの、対象症例数が不十分であることや長期の生命予後に関するデータもないことから、急性期脳梗塞に対するグリセロール静脈内投与の治療を推奨するには十分な科学的根拠がないと結論づけた。また同様に急性期脳梗塞に対するマンニトールの有効性も十分な科学的根拠がないと結論づけられている。

①高張グリセロール(10%)静脈内投与は、心原性脳塞栓症、アテローム血栓性梗塞のような頭蓋内圧亢進を伴う大きな脳梗塞の急性期に行うことを考慮しても良い(推奨度C エビデンスレベル低)。

②マンニトール(20%)は脳梗塞急性期に使用することを考慮しても良い(推奨度C エビデンスレベル低)。

5) 参考文献

- Lapi D, Marchiafava PL, Colantuoni A : Pial microvascular responses to transient bilateral common carotid artery occlusion : effects of hypertonic glycerol. J Vasc Res 2008;45:89-102
- Righetti E, Celani MG, Cantisani T, et al : Glycerol for acute stroke. Cochrane Database Syst Rev 2008:1-19
- 石井昌三, 他 : 新薬と臨牀 1977;26:3-27
- 高瀬正彌, 他 : 眼科臨床医報 1981;75:476-486
- Meyer JS, Itoh Y, Okamoto, et al : Circulatory and metabolic effects of glycerol infusion in patients with recent cerebral infarction. Circulation 1975;51:701-712 (症例報告)
- Ott EO, Mathew NT, Meyer JS : Redistribution of regional cerebral blood flow after glycerol infusion in acute cerebral infarction. Neurology 1974;24:1117-1126 (症例報告)
- Hasegawa Y, Kikawa Y, Miyamoto J, et al : Intravenous glycerol therapy should not be used in patients with unrecognized fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. Pediatr Int 2003;45:5-9
- 河野八朗, 小林俊文, 根本泰子, 他 : 脳内出血に対し脳圧降下剤を長期使用した双胎妊娠の1例. 日本産婦東京会誌 1991;40:235-238 (症例報告)
- 杉本健郎, 木下洋, 小島崇嗣, 他 : 新生児の脳圧降下療法. 小児科診療 1981;45:116-122
- 脳卒中治療ガイドライン 1-5 日本脳卒中学会 日本脳卒中ガイドライン委員会. 抗脳浮腫療法. 脳卒中ガイドライン2021. 69

ナトリウム製剤 sodium solution

ナトリウム製剤には等張性および高張性溶液がある。生理食塩液(0.9% NaCl液:Na⁺ 154mEq/L)は等張性ナトリウム製剤である。理論的には、生理食塩液の浸透圧は $154+154=308\text{mOsm/kgH}_2\text{O}$ となるが、浸透圧計によって測定すると、約 $285\text{mOsm/kgH}_2\text{O}$ である。理論値と実測値との差が生じるのは、溶液中の溶質の解離度が不十分なためである。溶液の解離度を表すために活量係数というものが存在し、本溶液の活量係数は1.86であるため、 $154\times 1.86=286.44$ となり、ほぼ正常の血漿膠質圧に一致する。

高張性ナトリウム製剤として14.5%、10%、5.85%の製剤がある。10%製剤は 1700mEq/L で10mLにNaClが1g含まれる。5.85%製剤は 1000mEq/L で1mLがナトリウム 1mEq となる¹⁾。

1) 薬理作用

細胞外液の浸透圧維持に必要なナトリウム補充および脱水補正のために用いられる。生理食塩液には細胞障害性はないため外用としても使用される。

2) 適応 注射および外用で使用される。

(1) 注射

高張液・等張液とともに、低張性脱水や、混迷、痙攣、昏睡など中枢神経症状を伴う低ナトリウム血症の補正に用いられる。等張液は、カリウムを含まない細胞外液として、多くは透析患者の周術期輸液として使用される。また、注射用医薬品の溶解および希釈のための単純電解質液としても用いられる。

(2) 外用

等張液は、皮膚・創傷面・粘膜の洗浄・湿布目的に、また含咳・噴霧吸入剤として気管支粘膜洗浄・喀痰排出促進にも使用される。

3) 用法

細胞外液量が減少しており等張液を細胞外液の補充として用いる場合は、生理食塩液を単独で用いる。また高張液は基本となる輸液剤(例えば5%糖液など)や、高カロリー輸液製剤に単純電解質液として適量添加し、希釈して用いる。血清ナトリウム濃度PNaは、欠乏ナトリウム量(mEq) = $[140 - \text{PNa}] \times \text{全身水分量(体重} \times 0.6)$ で算出され、点滴は 50mEq/hr 以下で投与する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

一般的に低ナトリウム血症は、利尿剤使用、嘔吐・下痢、心不全、肝疾患、腎疾患、多飲、ADH不適合分泌症候群(SIADH)、低張液輸液などによって生じる。周術期には、経尿道的膀胱腫瘍切除術などで使用される灌流液が露出血管から血中に流入し血液が希釈され発症する場合もある(水中毒)。低ナトリウム血症の原因により治療法が異なるため注意が必要である。

24~36時間以内に 128mEq/L 以下に低下した急性低ナトリウム血症は、しばしば重篤な中枢神経症状を伴い緊急処置を要する。慢性低ナトリウム血症では、細胞外Na⁺濃度が低下することで細胞内への水が流入するが、各種イオンチャンネルやトランスポーターを介しオスモライトであるK⁺、Cl⁻、Na⁺および水が細胞外へ移送される³⁾。しかし、急激に低ナトリウム血症が生じた場合にはこのような代償機能は十分に作動しない。細胞外の浸透圧低下により細胞内に水が侵入し、中枢神経細胞が膨大する結果、脳浮腫により脳圧が上昇して、痙攣、意識障害などの中枢神経障害、脳ヘルニアなどを引き起こす⁴⁾。

このような中枢神経症状を呈する重篤な低ナトリウム血症を補正する際、急激に血清ナトリウム値を上昇させると脱髄による重篤な中枢神経障害(浸透圧性脱髄症候群)をきたすことがある。重度の症候性低ナトリウム血症患者の脳浮腫を安全に防止する血清ナトリウム濃度の最小増加量について検討した研究はなく、未だ不明な点も多い。

成人の急性低ナトリウム血症に対しては、脳浮腫を迅速に軽減することを目的に、高張液を希釈した3%塩化ナトリウム液(Na濃度 514mEq/L) 100ml を10分かけてボラス投与する方法が推奨されている⁵⁾。兆候が持続する場合に3%塩化ナトリウム液を継続投与する。血清ナトリウム値の増加は、治療開始後1~2時間で 5mEq/L 、48時間で $15\sim 20\text{mEq/L}$ を超えないようにする⁷⁾。大量の低張尿を認める場合には、自由水の排泄が起こり血清ナトリウム値は上昇傾向となっているため、高張液使用に注意する。補正が過度であった場合には、ナトリウム濃度の再度の低下を行う必要もある³⁾。

低カリウム血症が併存している場合、血清カリウム値も同時に補正を行うことで血清ナトリウム値の修正速度が速くなる可能性がある³⁾ため、浸透圧性脱髄小症候群の発症リスクに留意する。

細胞外液補充目的で大量に等張液を使用する場合には、生理食塩水誘発性アシドーシスをきたす可能性にも注意する⁸⁾。

(2) 禁忌

高ナトリウム血症

(3) 副作用

高ナトリウム血症による精神神経症状、細胞外液量の増加に伴う心不全

(4) 高齢者

一般に高齢者は生理機能が低下しているので減量投与を考慮する。

(5) 妊婦

妊娠中は循環血漿量が増加しているので、過量にならぬよう慎重に投与する必要がある。

(6) 小児

小児の輸液療法は、1957年にHolliday & Segarにより報告された“小児維持輸液における水分量・電解質所要量”に基づく低張電解質輸液⁷⁾が維持輸液の常識とされ⁸⁾、小児周術期輸液も、この理論に基づき低張電解質輸液が頻用されてきた⁹⁾。しかし、周術期には多くの症例でADH分泌は亢進しており、低張電解質輸液の使用は低ナトリウム血症を発生する危険性がある¹⁰⁾。このような場合、ナトリウムの補充投与を考慮することが必要である。

小児における中枢神経症状を伴う重篤な低ナトリウム血症では、3%塩化ナトリウム液2mg/kg(最大100ml)を10分かけてボース投与し、必要に応じこれを繰り返す。1~2時間で5~6mEq/L上昇させることを目標とする¹¹⁾。3%塩化ナトリウム液1ml/kgを投与すると血清ナトリウム値は約1mEq/L上昇する。1日の補正は12mEq/L以内とする¹¹⁾。

5) 参考文献

- 1) 北岡建樹：チャートで学ぶ輸液療法の基礎知識。南山堂、1995、pp120-129
- 2) 河野克彬：輸液療法入門 改訂2版。金芳堂、1998、pp143-144
- 3) Corinna Giuliani I, Alessandro Peri. Effects of Hyponatremia on the Brain. J Clin Med. 2014 28;3:1163-77
- 4) Ayus JC, Armstrong D, Arie ff, AL : Hyponatremia with hypoxia : effects of brain adaptation, perfusion and histology in rodents. Kidney Int 2006;69:1319-1325
- 5) Steven G Achinger, Juan Carlos Ayus. Treatment of Hyponatremic Encephalopathy in the Critically Ill. Crit Care Med. 2017;45:1762-1771
- 6) Ewout J. Hoorn. Intravenous fluids: balancing solutions. J Nephrol. 2017;30(4):485-492
- 7) Holliday MA, Segar WE : The maintenance need for water in pareteral fluid therapy. Pediatrics 1957;19:823-832
- 8) 五十嵐 隆：ミニ特集 小児の輸液療法1. 小児の経静脈輸液療法：最近の問題。小児科臨床 2008;61:6-12
- 9) 岡部悠吾, 前川信博：特集 小児周術期管理の諸問題 小児周術期輸液の見直し。麻酔 2008;56:526-533
- 10) 尾頭希代子, 樋口慧, 大村村ら. 小児の周術期輸液 - 低張電解質液と等張電解質液の比較 -. 麻酔 2015;64:294-300
- 11) 三浦健一郎, 服部元司. 小児の水電解質管理. 日本小児腎臓病学会雑誌 2019;32:77-8

マグネシウム製剤 magnesium solution

1) 薬理作用

(1) 作用機序

アクチンの結合部位での競合およびcAMP系に作用し、筋小胞体からのカルシウム流出を抑制し、血管平滑筋を弛緩させる。血清マグネシウム濃度が2.5mEq/L以上になると運動神経終末より放出されるアセチルコリンが減少し、末梢の神経筋伝達の抑制と中枢神経の抑制により抗痙攣作用が発現する。

(2) 薬効

静注すると血中のマグネシウムイオンが増加し、中枢神経系の抑制と骨格筋弛緩を起こす。急速静注時はマグネシウムイオンが神経筋接合部でアセチルコリンの放出を阻害し、骨格筋弛緩や子宮平滑筋の収縮抑制を起こす。この作用はカルシウムで拮抗される。

(3) 薬物動態

血中に放出されたマグネシウムは、血中においてイオン型67%、蛋白質結合型19%、低分子結合型14%で存在する。マグネシウム製剤10mLを単回静注した後の血清マグネシウム濃度は、投与後1～2時間で最高値に達し、12時間後には投与前値に戻るとされている。

2) 適応¹⁾

これまでの報告から次の疾患および病態に適応があると考えられる。

(1) 子痙

重症の子痙前症あるいは子痙による痙攣の予防および治療に使用される。ジアゼパム、フェニトインよりも痙攣の発生を有意に低下させる。

(2) 低マグネシウム血症の補正

(3) Torsades de pointes

心筋へのカルシウムの流入を抑制し、不整脈を防止する。

(4) 急性気管支喘息

細胞内カルシウムの流入および細胞内リン酸化反応に作用する。肥満細胞の脱顆粒を抑制し、好中球活性化を抑制する。成人の重度の急性気管支喘息患者では、通常の治療(β アゴニスト)に加え硫酸マグネシウムを静注した場合、通常の治療単独と比較し有意に1秒率が改善したという報告がある²⁾。小児の喘息患者においてマグネシウムの静注は、呼吸機能の改善および在院日数の短縮に効果があると報告されている³⁾。

(5) 心筋梗塞

末梢血管抵抗を低下させ、心仕事量を増加させることなく心拍出量を増加させる。急性心筋梗塞時に静注すると死亡率が低下するという報告があり、急性心筋梗塞の付加的治療とされている^{4,5)}。しかし、マグネシウム製剤を静注しても、急性心筋梗塞の標準的治療に比べ、死亡率および病態の改善⁶⁾、再灌流後の改善もなかったという報告もある⁷⁾。2007年のCochrane分析でも死亡率に関しては明らかな改善はみられていない⁸⁾。

(6) 心房細動

急性発症の心房細動の管理に対して、マグネシウム投与が効果的であるという報告がある⁹⁾。しかし、多くの主要なガイドラインにおいて心房細動、心臓手術後不整脈に対しての標準的治療としてのマグネシウム製剤の使用は推奨されていない。洞調律への回復は、単独ではその有効性がなく、ジギタリスとの併用時に効果的であるとする報告¹⁰⁾や、心臓手術後の心房細動の発生率を減少させるとする報告がある¹¹⁾。

3) 用法

現在、本邦で使用できるマグネシウム製剤は、硫酸マグネシウム水和物液と硫酸マグネシウム水和物・ブドウ糖液である。前者は補正用に使用され1アンプル(20mL)中に硫酸マグネシウム水和物2.46g(マグネシウム20mEq)、後者はアンプル(20mL)中に硫酸マグネシウム水和物2g(マグネシウム16.2mEq)とブドウ糖2gを含んでいる。前者は電解質の補正用製剤であるため、必ず希釈して使用する。

(1) 子痙

4gを20分以上かけて緩徐に静注後、1g/hで持続投与する。

(2) Torsades de pointes、心房細動

成人では2gを、小児では25～50mg/kgを1～2分で静注する。

(3) 気管支喘息(中等度～重症)

成人では2gを、小児では20～25mg/kgを20分間で静注する。

4) 注意点	1
(1) 基本的注意点	2
① マグネシウム製剤の投与中に眼瞼下垂、膝蓋腱反射の消失、筋緊張低下、心電図異常、呼吸数低下、呼吸困難等の異常が認められた場合には、マグネシウム中毒の可能性があるため、投与を中止し適切な処置を行う。腎機能が低下している患者では容易に過剰投与となり、高マグネシウム血症を発症するため、注意深いモニタリングが必要となる。	3 4 5
② 血清マグネシウム濃度が4mEq/L以上で深部腱反射は抑制され、10mEq/Lで深部腱反射は消失し、呼吸麻痺が生ずる。血清マグネシウム濃度が12mEq/L以上になると致死量となる。	6 7
③ 相互作用	8
a) ニューキノロン系抗菌薬、テトラサイクリン系抗生物質、ペニシラミン、セフジニルでは薬剤の効果が減弱する可能性がある。	9
b) 筋弛緩薬の作用持続時間を延長する可能性がある。	10
c) リトドリン塩酸塩との併用でクレアチンキナーゼの上昇、心室頻拍がみられた報告がある。	11
(2) 禁忌	12
① 重症筋無力症の患者	13
アセチルコリン放出抑制による骨格筋弛緩が起こる可能性がある。	14
② 心臓の伝導障害や心筋障害がある患者	15
洞房結節での発火の生成速度の遅延と伝導時間の遅延が起こる可能性がある。	16
③ 低張性脱水の患者	17
増悪する可能性がある。	18
(3) 副作用	19
① 重大な副作用としてマグネシウム中毒があり眼瞼下垂、膝蓋腱反射の消失、筋緊張低下、心電図異常、呼吸数低下、呼吸困難などが発現する。膝蓋腱反射の消失はマグネシウム中毒を示唆する重要な徴候である。高度になると、心肺停止、呼吸停止に至ることがある。成人では、5~10mEqのカルシウム(10~20mLの10%グルコン酸カルシウム水和物)の静注でマグネシウム中毒の症状が改善する。	20 21 22
② その他	23
顔面のほてりや発赤、悪心、投与部位の血管痛、急速静注で一過性の低血圧が起こる。	24
(4) 高齢者	25
マグネシウムは主として腎臓から排泄されるため、腎機能が低下していることが多い高齢者には減量する必要がある。	26
(5) 妊婦	27
分娩前に24時間以上マグネシウム製剤を静注すると、新生児がマグネシウム中毒症状(神経筋あるいは呼吸抑制)を呈する可能性がある。	28
分娩2時間前にはマグネシウムを静注すべきではない。このような場合には、カルシウム投与とともに気管挿管による補助呼吸あるいは間欠的陽圧換気、心肺蘇生が必要になる可能性がある。早産児での出生前の投与により出生1日目に脳血流量が減少していたという報告がある。しかし、マグネシウム製剤の投与を受けた妊婦の新生児では出生直後の脳血流速度に変化がなかったという報告もある。また、妊婦に長期投与した際に、胎児、新生児に一過性の骨化障害があらわれることがある。授乳婦への投与で、母乳中にもマグネシウムが分泌される。	29 30 31 32 33
(6) 小児	34
過量投与にならないよう希釈し、呼吸循環抑制に対する対処ができ電解質のモニターができる環境下で投与することが望ましい。バルビツレート、麻酔薬、アミノグリコシド系抗菌薬との併用により、新生児において呼吸抑制や神経筋弛緩作用が増強されると報告がある。	35 36 37
5) 参考文献	38
1) Kaye P, O'Sullivan I : The role of magnesium in the emergency department. Emerg Med J 2002;19:288-291	39 40
2) Robert A Silverman : IV magnesium sulfate in the treatment of acute severe asthma : A multicenter randomized controlled trial. Chest 2002;122(2):489-97	41 42
3) Mohammed S, Goodacre S : Intravenous and nebulised magnesium sulphate for acute asthma : systematic review and metaanalysis. Emerg Med J 2007;24:823-830	43 44
4) Woods KL, Fletcher S : Long-term outcome after intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction : the second Leicester intravenous magnesium intervention trial(Limit-2). Lancet 1994;343:816-819	45 46
5) Gyamliani G, Parikh C, Kulkarni AG : Benefits of magnesium in acute myocardial infarction : timing is crucial. Am Heart J 2000;139:703	47
6) ISIS-4(Fourth international study of infarct survival) Collaborative Group : ISIS-4 : a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. Lancet 1995;345:669-685	48 49 50
7) The MAGIC Steering Committee : Rationale and design of the magnesium in coronaries (MAGIC) study : a clinical trial to reevaluate	51

the efficacy of early administration of magnesium in acute myocardial infarction. Am Heart J 2000;139:10-14	1
8) Li J, Zhang Q, Zhang M, et al : Intravenous magnesium for acute myocardial infarction. Cochrane Database Syst Rev 2007;18:CD002755	2
	3
9) Onalan O, Crystal E, Daoulah A, et al : Meta-analysis of magnesium therapy for the acute management of rapid atrial fibrillation. Am J Cardiol 2007;99:1726-1732	4
	5
10) Ho KM, Sheridan DJ, Paterson T : Use of intravenous magnesium to treat acute onset atrial fibrillation : a meta-analysis. Heart 2007;93:1433-1440	6
	7
11) Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC : Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery : a meta-analysis. Eur Heart J 2006;27:2846-2857	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

膠質輸液/デキストラン40配合剤 dextran 40 combined

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序	2
デキストランの膠質浸透圧作用に基づく水分保持機能により血漿量を増加させ、また、コロイドの血液滞留時間の持続により、血漿増加効果が持続する。	3
(2) 薬効	4
①血漿増量作用	5
②末梢血流改善作用	6
(3) 薬物動態	7
投与されたデキストラン製剤は、速やかに腎から排泄され血中半減期は投与終了後約3時間である。	8
	9
	10
2) 適応	11
(1) 急性出血の治療	12
(2) 外傷・熱傷・出血に基づく外科的ショックの予防および治療	13
(3) 手術時の輸血量の節減	14
(4) 血栓症の予防及び治療	15
(5) 手術時の体外循環還流液	16
	17
3) 使用法	18
(1) 成人	19
1回500mLを静注する。	20
①最初の24時間の投与量は20mL/kg以下とする。	21
②血栓症の予防及び治療として連続投与するときは、1日10mL/kg以下とする。	22
③投与量・投与速度は、年齢・体重・症状に応じて適宜増減する。	23
④長期連用を避ける(できるだけ短期投与にとどめ、5日以内とする)。	24
(2) 手術時の体外循環灌流液	25
20～30mL/kgを注入する。	26
	27
4) 注意点	28
(1) 基本的注意点	29
①血液型判定または交叉試験を妨害することがあるのでこれらの検査は本剤の投与前に実施することが望ましい。	30
②まれに不溶性デキストランを析出することがあるのでこのような場合には使用しない。	31
③低フィブリノーゲン血症・血小板減少症等の患者で凝固系を抑制して出血傾向を促進することがある。	32
(2) 禁忌	33
①鬱血性心不全のある患者	34
②低張性脱水症の患者(デキストラン加ブドウ糖注射液の場合)	35
③高乳酸血症の患者(デキストラン加乳酸リンゲル液の場合)	36
(3) 副作用	37
ショック、急性腎不全、過敏症(アナフィラキシー等)	38
(4) 高齢者	39
一般に高齢者では生理機能が低下しているため、循環動態に応じて投与速度・投与量を調節する。	40
(5) 妊婦	41
妊産婦での使用に関しては、本剤の安全性は確立していない。しかしながら、妊娠後期(妊娠28週以降)での本剤の使用に関して有用性が報告されている。	42
	43
(6) 小児	44
小児での使用に関しては、本剤の安全性は確立していない。	45
	46
5) 参考文献	47

1) Bunn F, Trivedi D, Ashraf S : Colloid solutions for fluid resuscitation. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD001319	1
2) Nuttall GA, Stehling LC, Beighley CM, et al : Current transfusion practices of members of the American Society of Anesthesiologists. Anesthesiology 99:1433,2003	2 3
3) 小田博宗, 福士明, 安斎栄一, et al : 点滴静注された低分子デキストランの血中濃度とその血液凝固・線溶能との関係(第1報). 新薬と臨牀 27:1853-1857,1978.	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

膠質輸液/ヒドロキシエチルデンプン配合剤

hydroxyethylated starch combined

現在本法で使用可能なヒドロキシエチルデンプン(HES)製剤は分子量7000Daの低分子量製剤(HES70/0.5)と分子量130000Daの中分子量製剤(HES130/0.4)の2種類がある。

1) 薬理作用

(1) 作用機序

HESの膠質浸透圧作用に基づく水分保持機能により血漿量が増加し、また、コロイドの血液滞留時間の持続により血漿増量効果が持続する。

(2) 薬効

循環血液量の維持・増量作用

(3) 薬物動態

投与されたHES成分は、低分子量成分から速やかに腎臓から排除される。高分子量成分は、アミラーゼにより低分子化され、低分子量成分と同様に尿中に排泄される。

2) 適応

(1) 急性出血の治療

(2) 外傷、熱傷、出血に基づく外科的出血の予防および治療

(3) 心臓手術時の体外循環還流液

(4) 区域麻酔に伴う血圧低下防止目的での投与

区域麻酔に伴う低血圧防止目的での投与については、現在保険適応外とされるが、区域麻酔による交感神経遮断による相対的な血液量低下状態に対し、本薬を含む膠質液投与は、血液量増量効果が晶質液より優れていることが内外の文献により明らかである¹⁻³⁾。

(5) その他、重症患者管理における相対的な循環血液量低下

3) 使用法

(1) 成人

①1回2,000～3,000mLを上限の目安に静注する。症状に応じて適宜増減する。ただし大量投与時は、止血機能に注意し、凍結血漿等を適宜投与し、出血傾向の発現に注意すること。

②一般にHES製剤は、分子量分布により、高分子量製剤(平均分子量300,000Da以上)、中分子量製剤(平均分子量130,000～300,000Da)、低分子量製剤(平均分子量70,000Da)の3種類に分類される。

③一般的に分子量、置換度が大きい製剤ほど、凝固機能、腎機能障害、アナフィラキシー反応が強いとされている⁴⁾。現在、本邦で市販されている平均分子量70,000Daの低分子量製剤(HES70/0.5)は、その性質上、中・高分子量製剤に比較して副作用の発現が非常に軽微であることに特徴がある⁴⁾。また、新たに使用可能となった平均分子量130,000Daの中分子量製剤(HES130/0.4)も、分子量こそ大きいものの、置換度の小ささから安全性は高いと考えられる⁵⁾。

④HES70/0.5は投与量が1Lと制限されているため、従来膠質輸液製剤の第一の適応である出血に対し、HES製剤の投与量が1Lを超えると、高価な血漿製剤(アルブミン製剤)や凍結血漿の投与を行わなければならない、本邦での血漿製剤や凍結血漿の乱用の原因の1つとなっていた⁶⁾。HES130/0.4は1日当たりの投与上限が50ml/kgとされており、アルブミンの使用開始時期を遅らせることが可能となり、アルブミンの適正使用、国内自給体制の観点から有用である。この投与量制限には明確なエビデンスがないが、常に懸念されるのは腎機能、止血凝固系への影響である。本邦で使用されているような低濃度、低分子量、低置換度のHES製剤の周術期使用においては影響は少ないとされているが、腎機能障害についてはHES130/0.4やHES130/0.42を敗血症患者を含むICU患者に使用した場合に指摘されている^{6,7)}。HES130/0.4の添付文書に「重症敗血症等の重症患者管理における相対的な循環血液量低下で本剤を使用した場合には、患者の状態を悪化させる可能性があるため、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること」という警告が追加された。

⑤抗凝固作用に関しては、HES製剤の抗凝固作用はデキストラン製剤と比較しても微弱であり、第Ⅷ因子の抑制がその機序であることが判明しているので、大量投与時には、凍結血漿を併用することにより、凝固障害を防止することが可能である⁸⁾。HES130/0.4は、置換度、C2/C6比が低く、他のHES製剤と比べて血凝固能への影響が最も少ないとされている¹¹⁾。

⑥臨床的にHES製剤を大量投与する状況は、

a) 成人において2～3Lを超える急性出血がある場合

b) 血液製剤(輸血血液)の入手が困難な場合

c) 持続する大量出血

である。大量出血時の循環動態を保つための基本は輸血であるが、現在、輸血製剤の主流となっている濃厚赤血球液は、大量出血時に

単独で用いると、血液濃縮(Hb値、Ht値の上昇)をきたすため、膠質液あるいは凍結血漿を併用する必要がある、HES製剤を濃厚赤血球液と併用する場合、凝固障害をきたすには、HESの血中濃度が十分に上昇しなければならないが、出血時には、当然、投与したHES製剤も血液とともに排泄されるので、大量投与しても急激な血中濃度の上昇をきたしがたいことは容易に推測できる。

⑦米国で使用されている高分子量HES製剤の1日投与量の上限は1.5Lであるが¹⁰⁾、本邦で使用されるHES70/0.5は、副作用はさらに軽微であるので、1日投与量の上限を3Lに引き上げても、支障なく投与可能と考える。同様にHES130/0.4の1日投与量上限が50ml/kgに設定されたのも妥当である。大量投与時には、止血機能検査を行い、凍結血漿の補充を行えばより安全に使用できる。

(2) 小児

症状に応じて適宜増減する。海外臨床試験において、41例の非心臓外科手術を受けた新生児を含む2歳未満の小児でのHES130/0.5の平均投与量は $16 \pm 9 \text{ mL/kg}$ であった¹²⁾。

(3) 体外循環における血液希釈液

通常体重kgあたり、10~20mLを用いる。

小児・体外循環における血液希釈液での投与量に関しては、現時点では適切な資料がない。

4) 注意点

(1) 禁忌

- ① 鬱血性心不全のある患者
- ② 乏尿等を伴う腎障害または脱水症状のある患者
HES130/0.4では下記の禁忌項目が追加された。
- ③ 透析治療を受けている患者
- ④ 頭蓋内出血中の患者
- ⑤ 重度の高ナトリウム血症あるいは高クロール血症を有する患者

(2) 慎重投与

- ① 心不全のある患者
- ② 重度の腎機能障害のある患者
- ③ 出血傾向のある患者
- ④ 外傷性大出血の患者
- ⑤ 発疹等過敏症の既往歴のある患者

(3) 副作用

ショック、急性腎不全、過敏症

(4) 高齢者

予備能が低下しているので、血圧、中心静脈圧等の循環動態に配慮し、輸液速度を調節する。

(5) 妊産婦

- ① 妊娠初期~中期(妊娠28週未満)における本剤の暴露に関する臨床データは得られていないため、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には本剤投与による利益が胎児に対するリスクを上回ると考えられる場合にのみ本剤の投与を検討する。しかしながら、妊娠後期(妊娠28週以降)での投与は、多くの臨床例があり、適応となる^{1,2,13)}。
- ② 妊産婦での使用に関しては、帝王切開術における本薬を含む膠質液投与の有用性が内外の文献で明らかであるので、適応に含めてよいと考える^{1,2,13)}。
- ③ 本剤のヒト乳汁中への移行については不明であるため、授乳中の夫人には投与しないことが望ましい。

(6) 小児

過量投与に注意して投与することが望ましい。

5) 参考文献

- 1) Hartmann B, Junger A, Klasen J, et al: The incidence and risk factors for hypotension after spinal anesthesia induction: an analysis with automated data collection. *Anesth Analg* 2002;94:1521-9
- 2) Ueyama H, He YL, Tanigami H, et al: Effects of crystalloid and colloid preload on blood volume in the parturient undergoing spinal anesthesia for elective Cesarean section. *Anesthesiology* 1999;91:1571-6
- 3) Saghafinia M, et al: The Effects of Hydroxyethyl Starch 6% and Crystalloid on Volume Preloading Changes Following Spinal Anesthesia. *Adv Biomed Res* 2017;6:115
- 4) 宮尾秀樹: 代用血漿輸液剤の現状と今後の展望. *臨床麻酔* 1994;18:1351-61
- 5) 宮尾秀樹: 第3世代HESのすべて一術中輸液の新しい潮流. 真興交易(株)医書出版部, 東京, 2014
- 6) Perner A, et al: Hydroxyethyl Starch 130/0.42 Versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2012;367:124-34

7) Myburgh JA, et al: Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care. N Engl J Med 2012;367:1901-11	1
8) 湯浅晴之, 古賀義久: ヒドロキシエチルデンプンの止血機構への影響. 臨床麻酔1998;22:204-8	2
9) 上山博史: 人工膠質液の使い方を探る—一代用血漿の経済効果—, 臨床麻 1998;22:197-203	3
10) Roberts J, Bratton S: Colloid volume expanders. Drugs 1998;55:621-30	4
11) Roten VI, et al: Molar Substitution and C2/C6 Ratio of Hydroxyethyl Starch: Influence on Blood Coagulation. Br J Anaesth 2006;96:455-63	5
12) Standl T, et al: HES 130/0.4 (Voluven) or Human Albumin in Children Younger Than 2 Yr Undergoing Non-Cardiac Surgery. A Prospective, Randomized, Open Label, Multicentre Trial. Eur J Anaesthesiol 2008;25:437-45	7
13) Khosravi F, et al: A Comparison Between the Effects of Preloading With Ringer's Solution and Voluven on Hemodynamic Changes in Patients Undergoing Elective Cesarean Section Under Spinal Anesthesia. Med Arch 2019;73:44-8	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

脂肪乳剤 fat emulsion

1) 薬理作用

(1) 作用機序

①熱量の補給

体内でβ酸化を受けてアセチルCoAを生じ、TCA回路で代謝されてエネルギー源となる。

②局所麻酔薬による中毒症状(中枢神経症状、心血管系症状)の改善

正確な作用機序は明らかになっていない。脂肪と血漿を混合した溶液中にプロピバカインを加えたin vitroの実験¹⁾および摘出灌流心を用いた実験²⁾によると、脂肪乳剤が血漿中に分布し、特に脂溶性の高いプロピバカイン等の局所麻酔薬と結合することによって有効血中濃度を下げ、脳・心臓等の組織内の濃度を低下させる可能性が高いとされる。その後、健康成人を対象にしたロピバカイン・レボプロピバカインの研究において、脂肪乳剤投与の有無で中枢神経症状誘発量に差は無く、薬物動態でも最高血中濃度が25～30%低下したのみで、半減期やクリアランスに差は生じないことが示され³⁾、lipid sinkのみでは短時間での蘇生効果が説明し難いことが示唆された。

(2) 薬効

①熱量の補給

20%製剤は2kcal/mLの熱量を有し、浸透圧が等張であるため、経静脈的な高カロリーの補給が可能である。

②窒素バランスの改善

十分な熱量の補給により、アミノ酸利用を高め窒素バランスを改善する。

③必須脂肪酸の補給

本剤の成分であるダイズ油には、必須脂肪酸であるリノール酸やリノレン酸が多く含まれるため、必須脂肪酸の補給に有効である。

④局所麻酔薬による中毒症状(中枢神経症状、心血管系症状)の改善

プロピバカインの毒性を減少させるとともに、プロピバカインによって生じた心停止からの蘇生率を改善させることが動物実験で示されている¹⁻⁴⁾。また、プロピバカインをはじめ、レボプロピバカイン、ロピバカイン等の局所麻酔薬によって生じた興奮、痙攣等の中枢神経症状や、不整脈、心停止等の症状の改善に有効であったとする症例報告がなされている⁵⁻⁸⁾。投与経路及び投与方法に関しては末梢静脈からの持続投与に比べ中心静脈からの投与または末梢静脈からのボーラス投与の方が自己心拍再開率は有意に高かったとする動物実験報告がある^{*)}。

(3) 薬物動態

軽症入院患者に本剤を投与して薬物動態を検討したところ、カイロミクロンとほぼ同等であった。

2) 適応

本剤は従来、中心静脈栄養の際に他の高カロリー輸液とともに栄養補給目的で用いられてきた。局所麻酔薬による中毒症状(中枢神経症状、心血管系症状)の改善については、プロピバカインにより誘発された心停止からの蘇生に関する、ラットおよびイヌを用いたwhole animalでの動物実験^{1,3,4)}により有効性が示されている。しかし他の脂溶性の高い局所麻酔薬であるロピバカインやレボプロピバカインに対する効果はほとんど検討されていない。また、in vitroの研究ではこれらとは異なる実験結果が示されている場合がある。

一方、臨床症例において局所麻酔薬中毒を誘発することは不可能であるため、無作為化比較試験等は不可能で、臨床症例における有用性の報告は症例報告のみである⁵⁻⁸⁾。

(1) 次の場合における栄養補給

術前・術後、急・慢性消化器疾患、消耗性疾患、火傷(熱傷)、外傷、長期にわたる意識不明状態時

(2) 局所麻酔薬による中毒症状(中枢神経症状、心血管系症状)の改善

硬膜外麻酔や末梢神経ブロック目的で比較的多量の局所麻酔薬を投与した場合に、血中濃度の上昇によって生ずる、興奮や痙攣等の中枢神経症状および不整脈・低血圧・徐脈・心停止などの心血管系症状の改善。

3) 用法

現在、10%製剤と20%製剤が販売されているが、局所麻酔薬による中毒症状(中枢神経症状、心血管系症状)の改善に関する報告では、全て20%製剤が用いられているため、20%製剤に関する解説を以下に示す。

20%製剤は100mL中に精製ダイズ油20gを含む。添加物として精製卵黄レシチン1.2g、濃グリセリン2.25g、pH調整のための水酸化ナトリウムを含む。pHは6.5～8.5で、浸透圧は生理食塩水とほぼ等しい。20%製剤は室温で長期間安定(10%製剤は2～8℃で暗所保存が必要)で、投与経路は静注のみである。

(1) 栄養補給

通常1日250mLを3時間以上かけて点滴静注する。なお、体重や症状により適宜増減する。脂肪に換算して体重1kgあたり1日2g以内とする。

(2) 局所麻酔薬による中毒症状(中枢神経症状、心血管系症状)の改善

局所麻酔薬中毒が疑われ、重度の低血圧や不整脈を伴う場合、標準的な手順に沿って蘇生を開始すると共に、下記の方法に従って脂肪乳剤を投与する。可能であれば体外循環の準備も行なう。

重度の低血圧や不整脈が認められない場合は、注意深い観察のもとで、脂肪乳剤の投与を考慮しつつ対症的な治療を行う¹²⁾。

(3) 20%脂肪乳剤の投与方法 (内は体重70kgの場合)

①1.5mL/kg(100mL)を約1分かけて投与し、続いて0.25mL/kg/min (17mL/min~1,000mL/h)で持続投与を開始する。

②5分後、循環の改善が得られなければ、再度1.5mL/kg(100mL)を投与するとともに持続投与量を2倍の0.5mL/kg/min(2,000mL/h)に上昇する。さらに5分後に再度1.5mL/kg(100mL)を投与する(bolus投与は3回が限度)。

③循環の回復・安定後もさらに10分間は脂肪乳剤の投与を継続すること。

④最大投与量の目安は12mL/kg。

4) 注意点

(1) 慎重投与

肝機能障害、血液凝固障害、呼吸障害または重篤な敗血症のある患者、低出生体重児。

(2) 基本的注意

①静脈炎、血管痛、発熱、嘔気・嘔吐、悪寒、顔面紅潮、頻脈、頻呼吸、腹部圧迫等の急性症状が生じることがあるため、ゆっくり静注し、本剤に他の薬剤を混合しないようにする。また血漿増量剤(デキストラン、ゼラチン製剤等)の投与96時間以内に本剤を投与しない。

②連用する場合は肝機能、血中脂肪酸、血液像および血液凝固時間の検査などを行う。

③局所麻酔薬による中毒症状(中枢神経症状、心血管系症状)の改善の目的で使用する場合は、必ず呼吸・循環系の監視のもとで投与する。

(3) 禁忌

血栓症、重篤な肝障害または血液凝固障害のある患者、高脂血症のある患者、ケトosisを伴った糖尿病患者に対しては禁忌である。また禁忌としては記載されていないが、ダイズ油や卵黄成分を含むため、これらに対してアレルギーを有する症例に対しては慎重に投与する必要がある。

(4) 副作用

副作用の発現頻度は明らかでない。

①重大な副作用として、静脈血栓、ショック、アナフィラキシー反応などがある。その他静脈炎、血管痛、出血傾向などの血管系障害、発疹・掻痒感などの皮膚症状、肝機能障害、血圧低下や頻脈、頻呼吸、呼吸困難などの呼吸・循環器症状、嘔気・嘔吐・下痢・口渇などの消化器症状、発熱、悪寒などがある。

②局所麻酔薬による中毒症状(中枢神経症状、心血管系症状)の改善目的で臨床症例に多量に投与した際の副作用の発現については報告されていない。しかし自殺目的で内服した向精神薬による痙攣、不整脈の治療目的で脂肪乳剤を用いた際に肺炎と胸水を生じ、人工呼吸を要した症例が報告されている¹¹⁾。

(5) 高齢者

脂肪乳剤の代謝能が低下しているため、投与量に注意して慎重に投与する必要がある。

(6) 妊婦

妊婦または妊娠している可能性のある女性については、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使用すること。分娩の麻酔に用いた局所麻酔薬による中毒症状が安全に治療され、母子ともに後遺症を生じなかったとする報告がある⁸⁾。なお、局所麻酔薬中毒の治療目的に多量を用いた場合は、授乳を控えるべきである。

(7) 小児

新生児、特に低出生体重児や呼吸性アシドーシスを有する新生児にはできる限り緩徐に(0.08g/kg/hr以下の速度で)投与すべきである。

(8) 併用注意

本剤の原料のダイズ油に含まれるビタミンK1がワルファリンの作用に拮抗し、ワルファリンの効果を減弱させる可能性がある。

(9) その他

①感染を防ぐため、患者の皮膚や器具の消毒を徹底すること。

②一旦開封した場合は速やかに使用し、使用後の残液を再使用しないこと。

③一旦凍結した溶液は使用しないこと。

5) 参考文献

- 1) Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, et al : Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998;88:1071-1075 (動物実験) 1
2
- 2) Weinberg GL, Ripper R, Murphy P, et al : Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Reg Anesth Pain Med* 2006;31:296-303 (動物実験) 3
4
- *) Dureau P, Charbit B, Nicolas N, et al : Effect of intralipid(R) on the dose of ropivacaine or levobupivacaine tolerated by volunteers: A clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology* 2016;125:474-483 5
6
- 3) Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL, et al : Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:198-202 (動物実験) 7
8
- 4) Hiller DB, Gregorio GD, Ripper R, et al : Epinephrine impairs lipid resuscitation from bupivacaine overdose : a threshold effect. *Anesthesiology* 2009;111:498-505 (動物実験) 9
10
- *) Liu L, Jin Z, Cai X, et al : Comparative regimens of lipid rescue from bupivacaine induced asystole in a rat model. *Anesth Analg* 2019;128:256-263 (動物実験) 11
12
- 5) Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, et al : Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006;105:217-218 (症例報告) 13
14
- 6) Litz RJ, Popp M, Stehr SN, et al : Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia* 2006;61:800-801 (症例報告) 15
16
- 7) Foxall G, McCahon R, Lamb J, et al : Levobupivacaine-induced seizures and cardiovascular collapse treated with Intralipid. *Anaesthesia* 2007;62:516-518 (症例報告) 17
18
- 8) Spence AG : Lipid reversal of central nervous system symptoms of bupivacaine toxicity. *Anesthesiology* 2007;107:516-517 (症例報告) 19
- *) 公益社団法人日本麻酔科学会 : 局所麻酔薬中毒への対応プラクティカルガイド。
<<http://www.anesth.or.jp/guide/pdf/practical-localanesthesia.pdf>> 20
21
- 9) Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, et al : Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Ann Emerg Med* 2008;51:412-415 (症例報告) 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

人工腎臓補充液

本項の記載では、血液浄化に関する用語を以下のように略記する。

血液濾過：HF 血液透析：HD 血液濾過透析：HDF 持続血液濾過：CHF
 持続血液透析：CHD 持続血液濾過透析：CHDF 持続血液浄化療法：CRRT

1) 薬理作用

(1) 作用機序

透析膜を介し、拡散・濾過作用を利用して血中の老廃物を除去するほか、電解質・酸塩基平衡や体内の水分量を是正する。

(2) 薬効

① 尿素窒素の除去

HFでは中分子の除去効率は高い反面、小分子量物質の除去効率がHDより劣ることが指摘されている。しかしこれは大量の(30L/hr)透析液を使用した拡散の効果が大きいためで、血液浄化量を同様に設定した場合、CHFとCHDの効率は同様であることが示されている¹⁾。

② 中分子量物質の除去

カットオフ値が20～30kDaにある濾過膜を使用したCRRTでは、除去対象物質の分子量がカットオフ値に近づくにつれて、方法による除去効率が差が生じる。血液浄化量を同等にして比較するとCHFが最も効率がよく、次いでCHDFとなり、CHDが最も効率が劣る方法である¹⁾。

③ 髄液中物質の除去

HFとHDを比較すると、HFの方が髄液中物質の除去率が高いことが示されている。持続血液浄化法による研究結果は示されていないが、脳圧に与える影響を検討したものでは、HDに比べてCHDあるいはCHFはHD時に認められる脳圧の上昇を抑制する効果がある。

④ 不均衡症候群

HFはHDより不均衡症候群の発症が低率であるとされている。持続血液浄化法を適用すると、溶質の除去がいずれの方法においても緩徐であるため、不均衡症候群はほとんど認められない。

2) 適応

通常のHDでは治療の持続や管理が困難な場合に用いられるHFやHDFに補充液として用いられるほか、CHF、CHDあるいはCHDFを行う際の補充液として用いる。

集中治療領域において、術中および術後の循環動態不安定期にしばしば利用されるCRRTでは、使用される濾過膜の孔径が一般的な透析膜より大きいため、透析液の清浄化が強く求められる。したがってCHFおよびCHDFの補充液としてのみならず、CHDおよびCHDFの透析液としても利用されている。

劇症肝不全を原因とする昏睡患者には、高流量の透析液を用いたHigh-flow CHDF(HF-CHDF)や大量濾過を行うCHF、on-line HDFなどを用いることで意識状態の回復に有効であるという報告^{2,3)}や、急性腎障害を伴う敗血症生ショックの治療に有効であったとする報告⁴⁾がある。

3) 使用法

一般的にはHDFにおける補充液として使用される。製品により投与速度の記載は異なるが、サブラッド[®]血液濾過用補充液BSGの添付文書を例とすると、成人における投与速度は30～80mL/minとされており、HFでは15～20L/(4～7hr)、HDFでは5～10L/(3～5hr)と記されている。また、HF-CHDFでは1日量150～200L、CHFでは1日量100L程度のサブラッドが使用されている。

CRRTでの血液浄化量は10～15mL/kg/hrが一般的である。これは保険診療で認められている上限の浄化量がこの量にあたるためである。急性腎不全と血液浄化量に関する幾つかのRCTで、大容量のCRRTが予後の改善にはつながらないことが示され、海外のガイドラインではAKIにおいては20～25mL/kg/hrを推奨している⁵⁾。これは本邦における標準的な血液浄化量よりも多いが、本邦のAKI診療ガイドライン2016では急性腎不全における至適血液浄化量を推奨できる明確なエビデンスはないと明記されている。

後希釈法で投与する方が溶質の除去効率がが高いが、使用する透析膜(濾過膜)と血液流量によっては、濾過圧が陰圧になりすぎるがあるので注意が必要である。

集中治療領域では、CRRTの透析液および補充液として用いられる。保険適応上は前述の通りである。ただし1日あたり16L程度の使用では、CHDの透析液、CHFの補充液いずれで用いても尿素窒素のコントロールは十分とはいいがたく、個々人の病態および体重によって差はあるが、成人の尿素窒素が50mg/dL前後となることが多い。

災害等において人工腎臓補充液の確保が困難になった際には、重炭酸リングルを用いて代用できる可能性がある。東日本大震災の際に、HFの補充液として重炭酸リングルを用い、安全に血液浄化が実施できたとの報告がある⁶⁾。

4) 注意点	1
(1) 基本的注意点	2
人工透析補充液は、緩衝剤としてサブラッドのように酢酸、重炭酸を用いるものや、乳酸、クエン酸を用いるものがあり、これらを比較したいくつかの臨床試験が行われている。腹膜透析における重炭酸緩衝液と乳酸緩衝液との比較では、両者に臨床的な差は認めないと報告されている ⁷⁾ 。一方、心血管系に関する有害事象を低下させる観点から乳酸緩衝液と重炭酸緩衝液の比較をした報告では、重炭酸緩衝液を含む補充液の方が有益とされる ⁸⁾ 。また、同一症例に交互に使用した試験からは、重炭酸緩衝液の方が早期にアシドーシスを改善させている ⁹⁾ 。しかし、CRRTにおいては重炭酸緩衝液の方が乳酸緩衝液よりも早期に乳酸値やBase excessを低下させるものの、アシドーシスの調節の面では差がないという報告もある ¹⁰⁾ 。さらに、クエン酸を含むものでは、クエン酸自体の抗凝固作用も血液浄化回路の抗凝固に利用されており、抗凝固作用を持つ補充液として一定の有用性が期待されている ¹¹⁾ 。したがって、病態や使用目的によっては緩衝液の作用を考慮した選択・使用が必要である。	3 4 5 6 7 8 9 10
(2) 禁忌・副作用	11
禁忌は存在しないが、用法を誤ると重篤な副作用を呈する可能性がある。特に大量・長期間使用した場合には、低リン血症を生じる可能性があるため注意が必要である。共通する一般的な副作用は、次の通りである。	12 13
① 低血圧	14
② 胸痛	15
③ しびれ	16
④ 頭痛	17
⑤ 嘔気	18
⑥ 腹痛	19
(3) 慎重投与	20
① 高度の肝障害または重症糖尿病等による酢酸代謝障害のある患者	21
② 心不全のある患者	22
③ ジギタリス配糖体製剤投与中の患者	23
(4) 妊婦	24
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。	25
(5) 小児	26
小児に対する安全性は確立されていない。しかし本邦の臨床では十分に注意しながらではあるが一般使用されている。	27 28
5) 参考文献	29
1) 片山浩; クリアランスからみた持続血液浄化法の比較.日集中医誌 1998;5:115-121	30
2) 荒田慎寿ら; 急性肝不全に対する on-line hemodiafiltration を用いた人工肝補助療法の確立 肝臓 2012; 53巻1号:7-17	31
3) 富田啓介ら; 急性肝不全に対するHFCHDF/On-line HDFを用いた人工肝補助療法 ICUとCCU 2017;41(10):611-616	32
4) 大地嘉史ら; High-flow/high-volume continuous hemodiafiltration を施行した 急性腎傷害を伴う敗血症性ショック 34 症例の検討 日本急性血液浄化学会雑誌 2016;7(2):118-121	33 34
5) 根本茂雄ら; AKIに対する急性血液浄化療法 透析会誌 2018;51(2):141-148	35
6) 鴨下方彦ら; 東日本大震災に際し、持続的血液濾過透析(CHDF)の補充液として重炭酸リンゲル液を緊急的に使用した2例 日本急性血液浄化学会雑誌 2012;3(2):158-160	36 37
7) Bicarbonate versus lactate solutions for acute peritoneal dialysis. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jul 4;(7):CD007034	38
8) Barenbrock M, Hausberg M, Matzkies F, et al : Effects of bicarbonate- and lactate-buffered replacement fluids on cardiovascular outcome in CVVH patients. Kidney Int 2000;58:1751-1757	39 40
9) McLean AG, Davenport A, Cox D, et al : Effects of lactate-buffered and lactate-free dialysate in CAVHD patients with and without liver dysfunction. Kidney Int 2000;58:1765-1772	41 42
10) B. Agarwal et al : Do Bicarbonate-Based Solutions for Continuous Renal Replacement Therapy Offer Better Control of Metabolic Acidosis than Lactate-Containing Fluids? Nephron Clin Pract 2011;118c:392-c398	43 44
11) Bihorac A, Ross EA : Continuous venovenous hemofiltration with citrate-based replacement fluid: efficacy, safety, and impact on nutrition. Am J Kidney Dis 2005;46:908-918	45 46 47 48 49 50 51

輸液類（晶質輸液、開始液、維持液）

●晶質輸液（乳酸リンゲル、酢酸リンゲル、重炭酸リンゲル）

pHを保つための緩衝剤(乳酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム)により、乳酸リンゲル、酢酸リンゲル、重炭酸リンゲルに分類される。

1) 薬理作用

(1) 作用機序

細胞外液成分に類似した電解質を含有し、細胞外液の補充を行う。

(2) 薬効

①細胞外液の補充

②出血量が循環血液量20%以下の急性出血における循環血漿量の補充

③代謝性アシドーシスの補正

2) 適応

(1) 細胞外液の間質などへの移動による機能的細胞外液の不足

(2) 急性出血や不感蒸泄による細胞外液の不足

(3) 区域麻酔による交感神経遮断に伴う相対的循環血漿量の不足

3) 使用法

(1) 血圧、尿量、中心静脈圧、肺動脈楔入圧などを参考にしながら点滴静注する。なお症状、体重、年齢により適宜増減する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①カルシウムを含有するため、クエン酸を添加している血液製剤と混合すると凝血塊が生じ、リン酸イオンおよび炭酸イオンを含む製剤と混合すると沈殿が生じる。

②大量急速投与すると、肺水腫、脳浮腫、末梢の浮腫があらわれることがある。

③心不全のある患者では循環血漿量増加により症状を悪化することがある。

④腎不全のある患者では水分や電解質の過剰になりやすく、症状を悪化することがある。

⑤乳酸リンゲルは、乳酸を肝臓で代謝して重炭酸イオンを生成するため、ショックや肝不全により肝血流が低下した患者では、代謝性アシドーシスが進行する可能性がある。一方、重炭酸リンゲルは、重炭酸イオンの生成に代謝を必要としないため、肝血流が低下した患者においても代謝性アシドーシスを来しにくいと考えられる。外科、婦人科、泌尿器科の5時間以上の手術における術中輸液として、重炭酸リンゲルと酢酸リンゲルを用いて比較したところ、重炭酸リンゲル群では重炭酸イオンと過剰塩基が有意に高かった¹⁾と報告されている。

(2) 高齢者

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、投与量および速度に注意する。

(3) 妊婦

製剤の組成を考慮すると、妊産婦の投与に問題はない。

(4) 小児

新生児は腎機能が未熟であり、糸球体濾過率が低いため、投与量および速度に注意する。

(5) 高マグネシウム血症、甲状腺機能低下症

重炭酸リンゲルは組成としてマグネシウムを含有しており、高マグネシウム血症が悪化することがある。

●開始液

1) 薬理作用

いわゆる1号液。電解質濃度が血漿浸透圧の約2/3に相当する濃度で高張、低張いずれの脱水にも比較的安全に使用できる。Na38.5~90 mEq/L、Cl38.5~70mEq/L、ブドウ糖を2.5~3.75%含む。Kを含まない。

2) 適応

(1) 脱水症および病態不明時の水分・電解質の初期補給

(2) 手術前後の水分・電解質の補給	1
3) 使用法	2
(1) 成人	3
通常、成人では、1回500～1,000mLを1時間あたり300～500mLで点滴静注。	4
(2) 小児	5
小児では、1時間あたり50～100mLで点滴静注する。	6
カリウムを含まないので高カリウム血症を伴う腎障害時、無尿・乏尿を伴う脱水時にも用いることができる。ただし、脱水状態が明らかになった時点で適切な輸液に切り替える。	7
4) 注意点	8
(1) 高齢者	9
高齢者では生理機能が低下しているので減量する等、注意する。	10
(2) 心不全患者	11
心不全患者では症状が悪化することがある。	12
(3) 腎不全患者	13
腎不全患者では水分の過剰投与になりやすく注意する。	14
(4) 糖尿病患者	15
ブドウ糖が含まれているため、糖尿病患者では高血糖に注意する。	16
(5) 重篤な肝障害患者	17
肝障害患者では乳酸値の上昇に注意する。	18
(6) 禁忌	19
乳酸血症の患者	20
●維持液	21
1) 薬理作用	22
いわゆる3号液。絶食などに伴う水分の不足を補うための輸液。成人の水分排泄量は1日で約2,000～2,500mLとなり、これに伴って Na40～70mEq、K20～60mEqが排泄される。この喪失分を補うことを目的とした組成となっている。Na35～60mEq/L、Cl35～50mEq/L、K10～35mEq/L、ブドウ糖を2.7～10%含む。ブドウ糖に代えて果糖を含む製剤もある。	23
2) 適応	24
(1) 経口摂取が不能または不十分な場合の水分・電解質の補給・維持	25
3) 使用法	26
(1) 成人	27
1回500～1,000mLを1時間あたり300～500mLで点滴静注。	28
(2) 小児	29
小児では1時間あたり50～100mLで点滴静注する。	30
維持輸液量の決定には次のような計算式が用いられることが多い。	31
体重10kgまで 体重1kgあたり4mL/hrを加算	32
10～20kgに 体重1kg あたり2mL/hrを加算	33
20kg以上に 体重1kg あたり1mL/hrを加算	34
例えば、体重10kgの小児では $10 \times 4 = 40\text{mL/hr}$	35
体重20kgの小児では $10 \times 4 + (20 - 10) \times 2 = 60\text{mL/hr}$	36
体重60kgの小児では $10 \times 4 + (20 - 10) \times 2 + (60 - 20) \times 1 = 100\text{mL/hr}$ となる。	37
4) 注意点	38
(1) 高齢者	39
高齢者では生理機能が低下しているので減量する等、注意する。	40
(2) 心不全患者	41
心不全患者では症状が悪化することがある。	42

(3) 腎不全患者	1
腎不全患者では水・電解質異常を起こす可能性がある。	2
(4) 糖尿病患者	3
ブドウ糖が含まれているため、糖尿病患者では高血糖に注意する。	4
(5) 重篤な肝障害患者	5
肝障害患者では乳酸値の上昇に注意する。	6
(6) 禁忌	7
高乳酸血症の患者、高カリウム血症の患者、乏尿、重症熱傷、高窒素血症の患者。	8
	9
5) 参考文献	10
1) Nakayama M, Yamauchi M, Kanaya N, et al. Utility of bicarbonated Ringer' s solution as an intraoperative fluid during long-term laparotomy. Masui 2007;56:1334-8	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