

麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第4版

Ⅷ 循環作動薬

| | | | |
|---|-----|--|-----|
| アデノシン三リン酸二ナトリウム (adenosine triphosphate disodium)..... | 211 | ドパミン塩酸塩(dopamine hydrochloride)..... | 264 |
| アドレナリン(adrenaline)..... | 214 | ドブタミン塩酸塩(dobutamine hydrochloride)..... | 267 |
| アトロピン硫酸塩水和物(atropine sulfate hydrate)..... | 218 | ニカルジピン塩酸塩(nicardipine hydrochloride)..... | 269 |
| アミオダロン塩酸塩(amiodarone hydrochloride)..... | 222 | ニコランジル(nicorandil)..... | 273 |
| アミノフィリン水和物(aminophylline hydrate)..... | 225 | ニトログリセリン(nitroglycerin)..... | 276 |
| アルプロスタジル(alprostadiol)..... | 228 | ニトロプルシドナトリウム(sodium nitroprusside)..... | 279 |
| アルプロスタジールアルファデクス(alprostadiol alfadex)..... | 228 | ニフェジピン(nifedipine)..... | 281 |
| イソプレナリン塩酸塩(isoprenaline hydrochloride)..... | 232 | ノルアドレナリン(noradrenaline)..... | 283 |
| エスマロール塩酸塩(esmolol hydrochloride)..... | 235 | バソプレシン(vasopressin)..... | 286 |
| エチレフリン塩酸塩(etilefrine hydrochloride)..... | 238 | ヒドララジン塩酸塩(hydralazine hydrochloride)..... | 289 |
| エフェドリン塩酸塩(ephedrine hydrochloride)..... | 240 | フェニトイン(phenytoin)..... | 293 |
| オルプリノン塩酸塩水和物 (olprinone hydrochloride hydrate)..... | 243 | フェニレフリン塩酸塩(phenylephrine hydrochloride)..... | 295 |
| コルホルシンダロパート塩酸塩 (colforsin daropate hydrochloride)..... | 246 | フェントラミンメシル酸塩(phentolamine mesilate)..... | 297 |
| ジゴキシン(digoxin)..... | 249 | フレカイニド酢酸塩(flecainide acetate)..... | 300 |
| ジソピラミド(disopyramide)..... | 252 | プロカインアミド塩酸塩(procainamide hydrochloride)..... | 302 |
| ジソピラミドリン酸塩(disopyramide phosphate)..... | 252 | プロプラノロール塩酸塩(propranolol hydrochloride)..... | 305 |
| シベンゾリンコハク酸塩(cibenzoline succinate)..... | 255 | ベラパミル塩酸塩(verapamil hydrochloride)..... | 308 |
| ジルチアゼム塩酸塩(diltiazem hydrochloride)..... | 257 | ミルリノン(milrinone)..... | 311 |
| デスラノシド(deslanoside)..... | 261 | メキシレチン塩酸塩(mexiletine)..... | 313 |
| | | ランジオロール塩酸塩(landiolol hydrochloride)..... | 315 |
| | | 硝酸イソソルビド(isosorbide dinitrate)..... | 318 |
| | | 硫酸マグネシウム水和物(magnesium sulfate hydrate)..... | 321 |

本章では周術期管理や集中治療において使用される循環作動薬について述べる。周術期の循環管理において循環作動薬を使用する場面は多い。循環作動薬は強力なものが多く、慎重に使用する必要がある。また、循環作動薬投与が必要な場面は、高度の高血圧や低血圧、低心拍出量など患者の状態が悪いことも多いため、日頃よりその用法・用量に習熟しておく必要がある。

1つの病態に対して、複数の循環作動薬を使用することも多く、相互作用が起こる可能性があり、それぞれの相互作用に応じた投与量の調整が必要となる。ほとんどの麻酔薬は循環抑制作用を持っており、循環作動薬との相互作用も知っておく必要がある。

●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

アデノシン三リン酸二ナトリウム

adenosine triphosphate disodium

1) 薬理作用

(1) 作用機序

アデノシン三リン酸二ナトリウム(ATP)の循環および神経系に及ぼす効果は、静注された ATP が血液中のエクトヌクレオチダーゼの作用によって秒単位で分解され、アデノシン二リン酸二ナトリウム(ADP)、アデノシン一リン酸二ナトリウム(AMP)を経てアデノシンとなる¹⁾。これらのアデノシン化合物は、静注された後、体内に遍在するプリン受容体-おもにアデノシンが作用するP1受容体(A1、A2A、A2B、A3受容体)、および、おもにATPが作用するP2受容体(各種のP2XおよびP2Y受容体)に作用して、実に様々な薬理学的効果を発揮する。静注されたATPの効果は、主に分解産物アデノシンのP1受容体を介した作用による¹⁾。

(2) 薬効

①血管に対する作用

ATP自体は、血管平滑筋のP2X受容体に作用し血管を収縮させる一方、一部で血管内皮のP2Y受容体の一酸化窒素(NO)の放出作用を通して血管を拡張させる²⁾。アデノシンは、内皮細胞と血管平滑筋のA2受容体に作用し血管を拡張させる。静注されたATPはおもにアデノシンとして作用し、血管拡張効果を発揮する。

②心臓に対する作用

心筋には、ATPの心筋細胞のP2受容体に及ぼす効果は、いまだ種差間で一致した見解が得られていない。ATP分解産物のアデノシンは、おもに心筋細胞表面のA1受容体を介して、房室結節伝導の抑制、洞結節調律の抑制、交感神経刺激に由来する心室の遅延後脱分極の軽減、交感神経終末からのノルアドレナリン放出阻害などを生じる^{3,4)}。以上から、静注されたATPは、おもにアデノシンとして、ある種の抗不整脈作用を發揮する。アデノシンはまた、A1およびA3受容体を介して、虚血に対する心筋保護効果を發揮する³⁾。

③気管支に対する作用

アデノシンは一般的にA2受容体を通して抗炎症作用を發揮するが、特殊な状況下では炎症誘発性に作用する。アデノシンの吸入は、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者において、おもにA2受容体を介する気管支局所肥満細胞からのメディエータ放出促進作用を通して気管支収縮効果を發揮する⁵⁾。一方、上記疾患を有しない健康者では、アデノシン吸入は気管支収縮作用を全く示さない。

④神経系に対する作用

ATP自体は、組織および脊髄も膜下投与されると、P2X受容体を介して強力な発痛物質として作用する¹⁾。ATPのP2Y受容体を介した鎮痛作用は弱い。炎症性疼痛の成立においてATPは化学的メディエータの一員として重要な役割を担う。一方ATPの分解産物のアデノシンは、末梢侵害受容体のA2受容体を直接刺激して発痛作用を發揮するものの、脊髄においてA1受容体を介する鎮痛作用を發揮し、総体的には鎮痛効果を發揮する¹⁾。静注されたATPは、おもにアデノシンとして鎮痛効果を發揮する¹⁾。

(3) 薬物動態

静注されたATPは、血中のエクトヌクレオチダーゼにより秒単位でアデノシンまで分解され、血漿半減期は数秒である。また、アデノシンもきわめて迅速に細胞内に取り込まれるので、血漿半減期はやはり秒単位である。したがって静注ATPの効果の発現と消失はきわめて迅速であり、持続的效果を得るには持続静注を要する。

2) 適応

ATPの保険適応は、頭部外傷後遺症、心不全、各種神経筋疾患、慢性胃炎、慢性肝疾患などに限られ、麻酔領域で適応症に対して注射剤を投与する機会はまだである。麻酔領域では、保険適応外の以下の目的に使用される。

(1) 発作性上室性頻拍症(PSVT)に対する抗不整脈作用

ATPの単回ボラス静注は、PSVT、特にその多くを占める房室結節回帰性頻拍の停止に高い有効性(90%)を示す²⁾。WPW症候群の副伝導路起源のPSVTでは、ジギタリスとベラパミルは副伝導路の不応期を短縮するので禁忌であるが、ATPは使用可能である⁴⁾。またATPは一般に心室頻拍(VT)には奏功しないが、ベラパミルと異なりVTに用いても安全なので、変行伝導による幅広いQRSを伴うPSVTとVTの鑑別にも有用である⁴⁾。

(2) 低血圧麻酔

静脈内ATPとアデノシンは、用量依存性の血圧低下作用を示す。ATPは血中での分解により、アデノシンは細胞内取り込みとその後の脱アミノ化により、いずれも血漿半減期は数秒以下である。したがって低血圧作用の発現と消退はきわめて迅速で、術中も血圧に応じて投与速度を変えることで血圧の精密な調節が容易である^{6,7)}。ニトロプルシド(NP)は反射性頻脈を生じるのに対して、ATPとアデノシンは交感神経からのノルアドレナリン放出も抑制するので反射性頻脈を生じにくく、反跳性高血圧も生じにくい^{6,7)}。同等の低血圧状態で、ATPもNPも心収縮能には影響しないが、ATPの方がNPより、血管抵抗の減少が大きく、心拍出量と冠血流量がより高く保たれる⁸⁾。NPが肝血流量を増加させる以外、両薬物とも脳、脊髄、脾、腎、腸管、筋、皮膚への血流に有意な変化を生じない⁸⁾。しかし、過度の

低血圧では冠血流を含めた臓器血流は減少し得るので、注意が必要である。

3) 用法

(1) PSVTに対する抗不整脈作用

1回につきATPを10～20mgを一気にボラス静注する²⁾。緩徐に静注すると、ATPは急速に血中から消失するので、効果が得られない。静注に引き続き数秒間の高度徐脈、房室ブロック、洞停止、不整脈と低血圧に引き続き、速やかに洞調律と血圧が回復する。超短時間作用性であるため、繰り返し投与も可能である。

(2) 低血圧麻酔

動脈圧と心電図を監視しながらATPを200～500 μ g/kg/minで持続静注し、血圧の反応を監視しながら維持量を調節する⁷⁾。

4) 注意点

本邦で販売される静注用ATP製剤の添付文書には禁忌・慎重投与事項は、下記の(1)-①しか記載されていない。しかし心臓疾患診断用のアデノシン注射製剤(アデノスキャン[®]注)の添付文書に照らして、下記の(1)-②以下の禁忌・慎重投与事項にも留意の必要がある。

(1) 禁忌

- ①脳出血直後の患者
- ②薬物治療によっても安定しない不安定狭心症患者
- ③人工ペースメーカー装着患者を除く、II度またはIII度房室ブロックの患者、洞不全症候群または症候性の著しい洞性徐脈のある患者
- ④QT延長症候群の患者(徐脈によるTorsades de pointes誘発の可能性)
- ⑤高度な低血圧または代償不全状態の心不全のある患者
- ⑥喘息等の気管支攣縮性肺疾患やその疑いのある患者

(2) 慎重投与

- ①不安定狭心症患者
- ②心筋梗塞急性期の患者
- ③I度房室ブロックまたは脚ブロックのある患者
- ④心房細動・粗動または副伝導路のある患者
- ⑤交感神経機能異常、狭窄性心臓弁疾患、心膜炎や心膜浸出、脳血流不全を伴う狭窄性頸動脈疾患、循環血液量減少未処置の患者
- ⑥COPDの患者

(3) 副作用

本邦販売の静注用ATP製剤の添付文書には、ショック様症状(胸内苦悶、悪心、顔面潮紅、咳、吃逆、熱感等：発生頻度0.1%未満)、嘔気・嘔吐、食欲不振、一過性の心悸亢進、頭痛(以上、頻度不明)しか記載がない。しかし、アデノシン注射製剤の添付文書に照らして、下記の副作用にも留意の必要がある。

- ①房室ブロック・洞停止・洞房ブロック・徐脈・心室性期外収縮・心房性期外収縮・ST-T変化・QT延長・QRS幅拡大
アデノシンには洞結節や房室結節に直接的な抑制効果があり、急速静注で房室ブロックや洞停止、その他の心電図異常などを誘発する可能性がある。しかし、通常は投与終了数秒で回復し始め、治療を要しない。
- ②低血圧
急速静注、あるいは高用量持続静注で低血圧を生じるが、循環血液量不足がない限り、投与中止により血圧は迅速に回復する。
- ③気管支攣縮
喘息およびCOPD患者では、アデノシン吸入が気管支攣縮を誘発する。まれながら、アデノシンの静注でも喘息患者で発作を誘発した症例報告がみられる。
- ④胸痛・胸部不快感・心窩部不快感、息切れ・呼吸困難・頻呼吸、胃腸/腹部不快感・嘔気・嘔吐・腹痛、潮紅、頭痛、不安・神経過敏、異常感覚など
意識下患者で、ATPのボラス投与や高用量の持続静注を行うと、各種の自覚症状を生じる。このうち胸痛・胸部不快感・心窩部不快感が最も高頻度で生じる。ちなみに心臓疾患診断目的では、アデノシン140 μ g/kg/min(本邦では120 μ g/kg/min)で6分間の使用が行われるが、副作用は軽度で、投与終了後1～2分以内に、上記のいずれの症状も自然消失する²⁾。

(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減量するなど注意すること。

(5) 妊産婦

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

(6) 相互作用

- ①カフェイン、テオフィリン、アミノフィリンなどキサンチン誘導体は、そのアデノシン受容体拮抗作用のため、静脈内ATPとアデノシンの効果を減弱する。

②ジピリダモールは、そのアデノシンの細胞内取り込み抑制効果により、これらの効果を増強するので併用しない。

5) 参考文献

- 1) Hayashida M, Fukuda K, Fukunaga A : Clinical application of adenosine and ATP for pain control. J Anesth 2005 ; 19 : 225-235
- 2) Faulds D, Chrisp P, Buckley MM : Adenosine. An evaluation of its use in cardiac diagnostic procedures, and in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia. Drugs 1991 41 : 596-624
- 3) Rongen GA, Floras JS, Lenders JW, et al : Cardiovascular pharmacology of purines. Clin Sci(Lond) 1997 ; 92 : 13-24
- 4) Malcolm AD, Garratt CJ, Camm AJ : The therapeutic and diagnostic cardiac electrophysiological uses of adenosine. Cardiovasc Drugs Ther 1993 ; 7 : 139-47
- 5) Polosa R : Adenosine-receptor subtypes : their relevance to adenosine-mediated responses in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2002 ; 20 : 488-96
- 6) Fukunaga AF, Flacke WE, Bloor BC : Hypotensive effects of adenosine and adenosine triphosphate compared with sodium nitroprusside. Anesth Analg 1982 ; 61 : 273-8 (動物実験)
- 7) 田野雅美, 風間富栄, 池田和之 : ATPによる人為的低血圧麻酔法の循環動態と血漿カテコラミン濃度. 臨床麻酔 1984 ; 8 : 967-972
- 8) Kien ND, White DA, Reitan JA, et al : Cardiovascular function during controlled hypotension induced by adenosine triphosphate or sodium nitroprusside in the anesthetized dog. Anesthesiology 1985 ; 63 : 517-25 (動物実験)

アドレナリン adrenaline (別名:エピネフリン epinephrine)

●IX 産科麻酔薬の「アドレナリン」の頁へ ●XII その他の「アドレナリン」の頁へ

1) 薬理作用¹⁾

(1) 作用機序

α ならびに β アドレナリン受容体に作用する。

(2) 薬効

①循環器系に対する作用

心臓の β 1アドレナリン受容体に作用し、洞房結節での陽性変時作用により心拍数を増加させ、陽性変力作用により心筋の収縮力を増強する。心拍出量、心筋酸素消費量、心仕事量は増大する。心停止では、心静止を洞調律に復することがある。心室細動では細動波の振幅を増大させ、除細動を容易にする。冠動脈は拡張するが、末梢血管は収縮し、血圧を上昇させる。左房圧は上昇し、肺毛細血管濾過圧が上昇する。皮膚血管は収縮する。

②呼吸器系への作用

非経口的または吸入で β 2 アドレナリン受容体を刺激し、気管支平滑筋を弛緩させ、 α アドレナリン受容体に作用し気管支の小動脈を収縮させる。ヒスタミンの遊離を抑制する。

③眼への作用

結膜の血管を収縮させ、虹彩筋を収縮させ散瞳する。房水の産生を抑制し、流出を促進させるので、眼圧は低下する。

④糖代謝への作用

肝臓での糖生成を増加させ、組織での糖の取り込みを抑制し、膵臓からのインスリン分泌を抑制するので高血糖になる。筋肉での糖生成は増加し、乳酸が上昇する。カリウムが一過性に上昇し、引き続き低カリウム血症が持続する。

⑤子宮への作用

子宮筋の α ならびに β アドレナリン受容体に作用する。しかし、投与経路、投与量、ホルモン環境の状態により作用は異なる。妊娠末期では子宮収縮に拮抗し、分娩第2期を延長させる。

(3) 薬物動態

①代謝

交感神経細胞内に取り込まれるか、あるいは組織内で、主としてカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ、モノアミノキシダーゼによって速やかに代謝・不活化される。

②排泄

大部分がメタネフリン、そのグルクロン酸および硫酸抱合体、3-メトキシ4-ヒドロキシマンデル酸等の代謝物として尿中に排泄される。

2) 適応

(1) 気管支痙攣

気管支喘息、百日咳、慢性気管支炎、肺気腫などに基づく気管支痙攣に対し、気管支拡張薬として使用する。激しい喘息発作では頻呼吸で1回換気量が低下しているため、吸入より皮下投与が有効である。代謝性アシドーシスあるいは、粘調な気道の粘液があると気管支痙攣の治療効果は低下する。

(2) アナフィラキシー

アナフィラキシーショックに対する第一選択薬であり、症状が疑われるときは診断基準を満たさずとも速やかに十分量を投与する²⁾。

(3) 急性低血圧またはショック時の補助治療

心停止状態にないが変力効果または昇圧効果を必要とする患者にも使用できる。ただし、近年のRCT³⁾やメタ解析⁴⁾で心原性ショックでのアドレナリンの使用は難治性心不全増加や死亡率悪化に関与すると報告されており、本邦の心不全ガイドライン⁵⁾にも治療薬としての記載はない。心原性ショックでの第一選択薬としてはノルアドレナリンとドブタミンが推奨されており、これらの薬剤で効果がない場合にアドレナリンの使用を考慮する。敗血症性ショックでは、心機能低下を呈する敗血症性ショックの成人患者に対しての使用は弱く推奨されており、小児では循環動態に応じてアドレナリンかノルアドレナリンを選択することが弱く推奨されている⁶⁾。

(4) 症候性徐脈

成人の症候性徐脈に対する第1選択はアトロピン、次に経皮的ペースングで、これらの治療が無効のときに代替薬として使用するが、経皮的ペースングに時間が掛かる場合はアドレナリンを先に投与してもよい⁷⁾。一方で小児の症候性徐脈の第一選択薬はアドレナリンである⁸⁾。

(5) 心停止の補助治療⁹⁾

自己心拍再開に重要な薬物であり、人工呼吸、心マッサージ、(心室細動、心室頻拍では)除細動に引き続き、すべての心停止に対し使

用される。ショック不適応のリズムを伴う心停止時はできる限り迅速な投与が求められるが、ショック適応のリズムを伴う心停止時は少なくとも1回のショック後に投与する。 α アドレナリン作用により大動脈拡張期圧を上昇させ、冠動脈還流圧を上げる。

(6) 局所麻酔薬の作用延長、増強

局所麻酔薬の血管内吸収を低下させ、血中濃度の上昇を抑制し、局所麻酔薬中毒の危険性を低下させる。

(7) 手術時の局所出血の予防と治療

生理食塩液または局所麻酔薬で希釈し、術野に用いることにより小動脈、毛細血管からの出血をコントロールする。

(8) 局所麻酔薬の血管内誤投与の早期診断

局所麻酔薬で希釈し、血管内に注入されると血圧が上昇し、頻脈となり、心電図でT波が平坦化する。

3) 使用方法

(1) 気管支痙攣

0.01mg/kg(1000倍希釈、1mg/mL)を3回に分け20分間隔で皮下投与する。

(2) アナフィラキシー²⁾

0.01mg/kg(1000倍希釈、1mg/mL)を大腿前外側へ筋注する。必要に応じて5～15分ごとに再投与し、最大投与量は成人0.5mg、小児0.3mgとする。静脈投与ルートがある場合は、不整脈や高血圧に注意しながら初期量として0.01～0.05mgを静注し、必要時は2～10 μ g/minで持続静注する。

(3) 急性低血圧またはショック時の補助治療

初回投与量は1 μ g/minであり、適宜調節する。最大用量は規定されていないが、0.3～0.5 μ g/kg/min以上は多いと考えられている¹⁰⁾。

(4) 症候性徐脈

成人では2～10 μ g/minまたは0.1～0.5 μ g/kg/minで持続静注を開始し、反応に応じて調節する⁷⁾。小児では1回0.01mg/kg(0.1mg/ml)の濃度のアドレナリンを0.1ml/kg投与する。1回の最大投与量は1mg。)を3～5分ごとに静注または骨髄内投与する⁸⁾。静脈内、骨髄内投与ができない場合は、0.1mg/kg(0.1mg/ml)の濃度のアドレナリンを0.1ml/kg投与する)の気管内投与が勧められる⁸⁾。

(5) 心停止の補助治療

心肺蘇生時には静脈内、気管内、骨髄内、心腔内に投与できる。

①成人

1回1mgを3～5分ごとに静注または骨髄内投与する⁹⁾。静脈路が末梢であれば20mLの生理食塩液などで後押し静注する。心停止に対する高用量アドレナリンのルーチン投与は勧められない⁸⁾。

②小児⁸⁾

1回0.01mg/kg(0.1mg/ml)の濃度のアドレナリンを0.1ml/kg投与する。1回の最大投与量は1mg。)を3～5分ごとに静注または骨髄内投与する。静脈内、骨髄内投与ができない場合は、0.1mg/kg(0.1mg/ml)の濃度のアドレナリンを0.1ml/kg投与する)の気管内投与が勧められる。

③新生児¹¹⁾

適切な換気と胸部圧迫でも心拍数が60/minを下回る場合は、0.01～0.03mg/kgを静注してもよい。必要であれば3～5分ごとに繰り返す。静脈投与経路が確保されるまでに、0.1～0.3mg/kgの気管内投与を行ってもよい。

(6) 手術時の局所出血の予防と治療

0.1%溶液を、1万倍(0.1mg/mL)から20万倍(0.005mg/mL)になるように、生理食塩液または局所麻酔薬に添加し、局所注入、散布する。鼻出血の予防、治療には1000倍希釈(1mg/mL)から5000倍希釈(0.2mg/mL)の溶液を局所に散布する。

(7) 局所麻酔薬の血管内誤投与の早期診断

0.1%溶液を、血管収縮薬未添加の局所麻酔薬20mLに対して0.1mL(20万倍、0.005mg/mL)の割合に添加して、2～3mLを投与し、心拍数、血圧、心電図変化を観察する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

点滴静注で大量の投与液が血管外に露出すると、局所の虚血性壊死が起こることがある。心肺蘇生時には炭酸水素ナトリウムとの混注は避ける。

(2) 禁忌

α アドレナリン作動薬は心筋の不整脈閾値を低下させ、他の薬物、状態によっても増強される。

①ジギタリス製剤使用、急性心筋梗塞などで心筋が過敏になっているときは、併用により心室性不整脈が出現することがある。

②向精神薬(ブチロフェノン系薬物、フェノチアジン系薬物、イミノジベンジル系薬物、ゾテピン、チオチキセン、リスベリドン)

これらの薬物の α 遮断作用により、本薬の β 刺激作用が優位になり、低血圧が起こることがある。

③狭隅角で眼圧上昇の素因がある患者

| | |
|---|----|
| 点眼・結膜下投与により閉塞隅角緑内障の発作を誘発することがある。 | 1 |
| ④局所麻酔薬に添加して用いる場合は、耳介、指趾、陰茎に投与しない。 | 2 |
| (3) 慎重投与 | 3 |
| ①揮発性吸入麻酔薬 | 4 |
| 手術中の局所出血予防目的でアドレナリンが用いられることがあるが、揮発性吸入麻酔薬は心筋のカテコラミン感受性を増強させ、アドレナリン併用により心室性不整脈、心室細動を起こす危険性が增大する。現在主に使用されるセボフルラン、デスフルランの心室性不整脈発生頻度は比較的低く安全とされている。しかし不整脈の報告が散見されるので、揮発性吸入麻酔薬による全身麻酔中のアドレナリンの使用は希釈濃度、投与速度、総投与量に留意し慎重に投与すべきである。 | 5 |
| ②イソプレナリン(イソプロテレノール)等の他のカテコラミン製剤、アドレナリン作動薬の併用 | 6 |
| これらの薬物のβ刺激作用により交感神経興奮が増強し、不整脈、ときに心停止が起こることがあるので慎重に投与する。 | 7 |
| ③本剤の成分、交感神経作動薬に対し過敏症の既往歴がある患者 | 8 |
| ④高血圧、動脈硬化症、甲状腺機能亢進症、心室性頻拍等の重症不整脈がある患者 | 9 |
| ⑤糖尿病の患者 | 10 |
| ⑥精神神経症、コカイン中毒の患者 | 11 |
| ⑦その他 | 12 |
| 肺気腫、高齢者、心疾患のある患者、小児等、脊髄くも膜下麻酔を行う患者 | 13 |
| ⑧相互作用 | 14 |
| モノアミン酸化酵素阻害薬、三環系抗うつ薬(イミプラミン、アミトリプチリン等)、分娩促進薬(オキシトシン等)、麦角アルカロイド類(エルゴタミン等)、ジギタリス製剤、キニジン、甲状腺製剤(チロキシン等)、非選択的β遮断薬(プロプラノロール等)、血糖降下薬(インスリン等) | 15 |
| (4) 副作用 | 16 |
| ①肺水腫 | 17 |
| ②その他の副作用 | 18 |
| 心悸亢進、T波平低下、胸内苦悶、不整脈、顔面紅潮・蒼白、血圧異常上昇、頭痛、眩暈、不安、振戦、過敏症状等、嘔気・嘔吐、熱感、発汗 | 19 |
| (5) 高齢者 | 20 |
| 本薬の作用に対する感受性が高いことがあるので、少量から開始するなど慎重に投与する。 | 21 |
| (6) 小児 | 22 |
| 全身の副作用が起りやすいので慎重に投与する。 | 23 |
| (7) たこつぼ型心筋症 | 24 |
| 単独またはアドレナリン含有局所麻酔薬の投与により、たこつぼ型心筋症(カテコラミン心筋症)が誘発される恐れがある ¹²⁾ 。 | 25 |
| (8) 高乳酸血症 | 26 |
| β ₂ 受容体刺激作用を介した糖の細胞内への取り込み増加と嫌気解糖系の活性化から、高乳酸血症を引き起こす。 | 27 |
| 5) 参考文献 | 28 |
| 1) Hoffman BB, Lefkowitz RJ : Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE(eds); Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York, McGrawHill, 1996, pp 204-209 | 29 |
| 2) Takazawa T, Yamaura K, Hara T, et al. Practical guidelines for the response to perioperative anaphylaxis. J Anesth 2021;35(6):778-93 | 30 |
| 3) Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, et al. Epinephrine Versus Norepinephrine for Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. Journal of the American College of Cardiology. 2018 ; 72(2) : 173-82 | 31 |
| 4) Léopold V, Gayat E, Pirracchio R, et al. Epinephrine and short-term survival in cardiogenic shock: an individual data meta-analysis of 2583 patients. Intensive care medicine. 2018 ; 44(6) : 847-56 | 32 |
| 5) 日本循環器学会 : 急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版), 2018, pp86 | 33 |
| 6) 日本集中治療医学会 : 日本版敗血症ガイドライン2020, 2020 | 34 |
| 7) Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2019 ; 140(8) : e382-e482 | 35 |
| 8) Topjian AA, Raymond TT, Atkins D, et al. Part 4: Pediatric Basic and Advanced Life Support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2020 ; 142 : S469-S523 | 36 |

| | |
|---|----|
| 9) Panchal AR, Bartos JA, Cabañas JG, et al. Part 3: Adult Basic and Advanced Life Support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. <i>Circulation</i> . 2020;142:S366-S468 | 1 |
| | 2 |
| 10) Kislitsina ON, Rich JD, Wilcox JE, et al. Shock - Classification and Pathophysiological Principles of Therapeutics. <i>Curr Cardiol Rev</i> . 2019 ; 15 : 102-13 | 3 |
| | 4 |
| 11) Aziz K, Lee HC, Escobedo MB, Hoover AV, et al. Part 5: Neonatal Resuscitation: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. <i>Circulation</i> . 2020 ; 142 : S524-S550 | 5 |
| | 6 |
| 12) S YH, Falhammar H. Clinical features, complications, and outcomes of exogenous and endogenous catecholamine-triggered Takotsubo syndrome: A systematic review and meta-analysis of 156 published cases. <i>Clinical cardiology</i> . 2020 | 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 |

アトロピン硫酸塩水和物 atropine sulfate hydrate

(別名:硫酸アトロピン)

●X 小児麻酔薬の「アトロピン硫酸塩水和物」の頁へ

1) 薬理作用^{1,2)}

(1) 作用機序

抗コリン作用(抗ムスカリン作用)による副交感神経遮断剤である。コリン作動性受容体はムスカリン受容体とニコチン受容体に大別されるが、アトロピンはムスカリン受容体でアセチルコリンと競合的に拮抗する。すなわち、神経伝達物質として副交感神経節後線維から放出されたアセチルコリンと、奏効器官にある受容体において競合し、興奮伝達を遮断する。アトロピンの作用は、特に心筋・平滑筋・外分泌腺を支配するムスカリン受容体を選択性が高い。自律神経節前線維、運動神経線維での興奮伝達は遮断されない。

(2) 薬効

①心臓に対する作用

洞結節や房室結節での迷走神経抑制作用は房室伝導を加速し、心拍数の増加をもたらす。相対的少量投与の場合には末梢の弱いムスカリン作用により心拍数の一過性減少(通常、延髄迷走神経核の興奮に起因する徐脈)を示すことがある。

②消化器系に対する作用

消化管の緊張と運動を抑制し、消化液の分泌を抑制する。胃液分泌量は減少するが、胃酸度はあまり変化しない。唾液、胆汁分泌、腸液の分泌はほとんど影響を受けない。

③泌尿器、子宮に対する作用

膀胱の収縮を抑制するが、膀胱括約筋の収縮は増強されるため排尿困難を起こすことがある。子宮における副交感神経支配は弱く、抗コリン作用薬はほとんど作用しない。

④呼吸器に対する作用

気道の分泌物抑制と気管支拡張を起こす。吸入麻酔時の気管の分泌抑制の目的で使用される。

⑤外分泌腺に対する作用

唾液、気管支粘膜、胃液、唾液、涙液、汗腺等の分泌を抑制する。

⑥眼に対する作用

瞳孔括約筋弛緩による散瞳、毛様筋弛緩による遠視性調節麻痺が発現する。

⑦中枢神経系に対する作用

中枢神経系には、治療量で延髄、大脳諸中枢に対する緩やかな興奮作用を示す。中枢性迷走神経興奮および呼吸中枢刺激作用により、呼吸数および、ときに深さも増大させる。

(3) 薬物動態

①吸収

アトロピンは経口投与で胃腸管(おもに小腸上部)からよく血中に吸収される。筋注、皮下注、また気管内投与(吸入)でも速やかに血中に移行する。

②分布

- 血漿蛋白結合率：約50%
- 血液脳関門：通過し、中枢症状を示しうる。
- 血液胎盤関門：通過し、胎児へ移行しうる。
- 乳汁への移行：移行しうる。

③代謝・排泄

肝臓で代謝され、投与後4時間以内に投与量の約50%が、24時間以内に約80~90%が尿中に排泄される。呼気中には排泄されず、糞中への排泄は0.5%以下である。

④臨床効果³⁾

- 作用発現
静注45~60秒、気管内注入10~20秒、筋注5~40分、経口30分~2時間、吸入3~5分
- 最大効果
静注2分、吸入1~2時間
- 作用時間
迷走神経遮断1~2時間、唾液分泌抑制4時間

2) 適応

(1) 迷走神経性徐脈および迷走神経性房室伝導障害、その他の徐脈および房室伝導障害

成人の症候性徐脈に対する第一選択薬である。ただし、自律神経が再生されていない心移植患者への投与は房室ブロックをきたす可能性があるため、ガイドラインでも「投与すべきでない⁴⁾」とされている。一方で、小児の症候性徐脈の第一選択はアドレナリンであり、アトロピンは1度房室ブロックか迷走神経亢進時に投与される⁵⁾。

(2) 心肺蘇生

過去のガイドラインではアルゴリズムに組み込まれていたが現在は削除され、無脈性電気活動(PEA)、心静止(Asystol)へのルーチン投与は推奨されていない。

(3) 麻酔前投薬

迷走神経遮断作用、分泌抑制作用を期待して以前は投与されていたが、現在はこの目的でのルーチン投与は行われていない。一方で、プロポフォールやレミフェンタニル、デクスメドミジンなどの麻酔薬に起因する徐脈に対しての投与は、循環抑制の軽減に効果的である⁶⁾。必要に応じて投与すればよい。

(4) 非脱分極性筋弛緩薬の拮抗

抗コリンエステラーゼ薬のムスカリン作用の拮抗に用いられていたが、スガマデクスで筋弛緩薬の拮抗が行われるようになり、この目的での使用は激減している。

(5) ECT(電氣的痙攣療法)の前投与

ECT時の徐脈や心静止には様々な作用機転が考えられており、アトロピン前処置の有効性も賛否が分かれている。循環への悪影響の報告もあり⁸⁾、ルーチンの投与は推奨されない。

(6) 有機リン系殺虫剤・副交感神経興奮剤の中毒

(7) 胃・十二指腸潰瘍における分泌ならびに運動亢進、胃腸の痙攣性疼痛、胆管・尿管の痙攣、痙攣性便秘

(8) 気管支痙攣

本邦では適応外となる。

(9) 夜尿症、非薬物性パーキンソンニズム

経口薬のみ。

(10) 眼科用剤として診断または治療を目的とする散瞳と調節麻痺

点眼薬、眼軟膏のみ。

3) 使用法

(1) 一般適応に対する通常使用法

成人では、通常0.5mg(1アンプルまたは1シリンジ)を皮下注、筋注または静注する。または、成人1日1.5mgを3回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 徐脈および房室伝導障害

可逆的な原因がないときには、アトロピンは急性の徐脈における第一選択薬である。

①成人⁴⁾

3～5分ごとにアトロピン0.5～1.0mgを静注する。最大投与量は3mgまでとする。0.5mg未満のアトロピン硫酸塩水和物投与は心拍数をより低下させる可能性がある。なお、循環不全を伴う患者に対して、アトロピンを投与することにより体外ペーシングを遅らせてはならない。

②小児⁶⁾

0.02mg/kg(最小投与量は0.1mg)を静注し、無効であれば再投与を1回してもよい。1回あたりの最大投与量は小児で0.5mgとする。緊急気管挿管時の徐脈予防にも0.02mg/kgの投与が推奨されるが、この場合、最小投与量はない。

なお、徐脈に対してアトロピンを使用するときには、適切な酸素化と換気が確保され、体温異常がないことを確認する。

(3) 麻酔前投薬

①経口投与

麻酔導入60～120分前に0.02～0.03mg/kgを投与する。

②筋注・皮下注

麻酔導入30～60分前に0.01～0.02mg/kgを投与、通常は0.5mg(1アンプルまたは1シリンジ)を上限とする。

③静注

麻酔導入時に0.01mg/kgを投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する

(4) 非脱分極性筋弛緩薬の拮抗

①成人

ネオスチグミン1～2mg(0.02～0.06mg/kg)最高5mgまでをアトロピン硫酸塩0.5～1mg(0.01～0.02mg/kg)とともに(ネオスチグミン：アトロピン=2：1)緩徐に(2～3分かけて)静注する。アトロピンの量は心拍数により適宜増減する。

| | |
|---|----|
| ②小児 | 1 |
| ネオスチグミン0.04(0.03~0.07)mg/kgに対しアトロピン0.02(0.015~0.03)mg/kgを緩徐に静注する。年齢、症状により適宜増減する。 | 2 |
| (5) 電気痙攣療法(electroconvulsive therapy : ECT)の前投与 | 3 |
| 通常、成人1回0.5mgを皮下、筋注または静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 | 4 |
| (6) 有機リン系殺虫剤中毒 | 5 |
| ①軽症 | 6 |
| アトロピン硫酸塩水和物として、0.5~1mgを皮下注射するか、または0.5~1mgを経口投与する。 | 7 |
| ②中等症 | 8 |
| アトロピン硫酸塩水和物として、1~2mgを皮下注・筋注または静注する。必要があれば、その後20~30分ごとに繰り返し注射する。 | 9 |
| ③重症 | 10 |
| 初回、アトロピン硫酸塩水和物として、2~4mgを静注し、その後症状に応じてアトロピン飽和の徴候が認められるまで繰り返し注射を行う。 | 11 |
| (7) 気管支拡張 ³⁾ | 13 |
| 成人では0.025mg/kg、小児では0.05mg/kgを2~3mLの生食で希釈し、4~6時間ごとにネブライザーで吸入させる。 | 14 |
| 4) 注意点 | 15 |
| (1) 基本的注意点 | 16 |
| ①視調節障害、散瞳等を起こすことがあるので、本薬投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないなど注意する。 | 17 |
| ②奇異性徐脈を防ぐために、最小投与量(0.1mg)よりも少ない量は投与しない。 | 18 |
| (2) 禁忌 | 19 |
| ①緑内障の患者 | 20 |
| 房水通路が狭くなり眼圧が上昇し、緑内障を悪化させることがある。 | 21 |
| ②麻痺性イレウスの患者 | 22 |
| 消化管運動を抑制し、症状を悪化させることがある。 | 23 |
| ③本薬に対し過敏症の既往歴のある患者 | 24 |
| ④次の患者には慎重に投与する。 | 25 |
| a) 前立腺肥大のある患者 | 26 |
| 排尿困難を悪化させることがある。 | 27 |
| b) 鬱血性心不全のある患者 | 28 |
| 心拍数増加により、心臓に過負荷をかけ症状を悪化させることがある。 | 29 |
| c) 重篤な心疾患のある患者 | 30 |
| 心筋梗塞に併発する徐脈や房室伝導障害には、過度の迷走神経遮断効果として心室頻脈・細動を起こすことがある。 | 31 |
| d) 潰瘍性大腸炎の患者 | 32 |
| 中毒性巨大結腸があらわれることがある。 | 33 |
| e) 甲状腺機能亢進症の患者 | 34 |
| 頻脈、体温上昇等の交感神経興奮様症状が増強することがある。 | 35 |
| f) 高温環境にある患者 | 36 |
| 発汗抑制が起り、体温調節が困難になることがある。 | 37 |
| ⑤次の薬物との併用に注意する。 | 38 |
| a) 抗コリン作用を有する薬物(三環系抗うつ薬、フェノチアジン系薬物、イソニアジド、抗ヒスタミン薬など) | 39 |
| 抗コリン作用を相加的に増強する。 | 40 |
| b) MAO阻害薬 | 41 |
| 抗コリン作用を増強させる。 | 42 |
| c) ジギタリス製剤 | 43 |
| ジギタリス製剤の血中濃度を上昇させる。 | 44 |
| d) プラリドキシムヨウ化メチル(PAM) | 45 |
| 局所血管収縮作用がアトロピンの組織移行を遅らせる。 | 46 |
| (3) 副作用 | 47 |
| ①重大な副作用としてショックやアナフィラキシー様症状があらわれることがある。十分な観察を行い、頻脈、全身潮紅、発汗、顔面浮腫等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。 | 48 |
| | 49 |
| | 50 |
| | 51 |

| | |
|---|--|
| ②アトロピン中毒 | 1 |
| 過量投与で頻脈、心悸亢進、口渇、散瞳、近接視困難、嚥下困難、頭痛、熱感、排尿障害、腸蠕動の減弱、不安、興奮、せん妄等を起こすことがある。必要なら気道確保、呼吸管理を行う。興奮症状が強ければ、ベンゾジアゼピン系薬物などで鎮静を図る。重度な抗コリン症状には、コリンエステラーゼ阻害薬(ネオスチグミン等)で拮抗する。 | 2 3 4 |
| ③その他の副作用 | 5 |
| 投与を中止するなど適切な処置を行う。 | 6 |
| a) 眼症状：散瞳、視調節障害、緑内障 | 7 |
| b) 消化器：口渇、嘔気・嘔吐、嚥下障害、便秘等 | 8 |
| c) 泌尿器：排尿障害 | 9 |
| d) 精神神経系：頭痛、頭重感、記憶障害等 | 10 |
| e) 呼吸・循環器：心悸亢進、呼吸障害等 | 11 |
| f) 過敏症：発疹等 | 12 |
| g) その他：顔面潮紅、うつ熱、体温上昇等 | 13 |
| (4) 高齢者 | 14 |
| 抗コリン作用による緑内障、記憶障害、口渇、排尿困難、便秘等があらわれやすいので慎重に投与する。 | 15 |
| (5) 妊婦・授乳婦 | 16 |
| アトロピンに子宮に対する影響はない。また通常使用量において、胎盤を通過しても胎児には悪影響はない ^{10,11)} 。 | 17 |
| 5) 参考文献 | 19 |
| 1) Heller J, Taylor P : Muscarine receptor agonists and antagonists. In Brunton L, Lazo J, Parker K (eds). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed, New York, McGraw-Hill Companies, 2006, pp 155-173 | 20 21 |
| 2) Moss J, Glick D : Autonomic system. In Miller RD (ed). Miller's Anesthesia 6th ed, New York, Elsevier Inc, 2005, pp 564-565 | 22 |
| 3) 津崎晃一：硫酸アトロピン. 落合亮一 監訳. 麻酔薬ハンドブック, 医学書院, 東京, 1996 | 23 |
| 4) Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2019 ; 140(8) : e382-e482 | 24 25 26 |
| 5) Topjian AA, Raymond TT, Atkins D, et al. Part 4: Pediatric Basic and Advanced Life Support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2020 ; 142 : S469-S523 | 27 28 |
| 6) Poterman M, Scheeren TWL, van der Velde MI, et al. Prophylactic atropine administration attenuates the negative haemodynamic effects of induction of anaesthesia with propofol and high-dose remifentanyl: A randomised controlled trial. European journal of anaesthesiology. 2017 ; 34(10) : 695-701 | 29 30 31 |
| 7) Ahn EJ, Park JH, Kim HJ, et al. Anticholinergic premedication to prevent bradycardia in combined spinal anesthesia and dexmedetomidine sedation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Journal of clinical anesthesia. 2016 ; 35 : 13-9 | 32 33 |
| 8) Mayur PM, Shree RS, Gangadhar BN, et al. Atropine premedication and the cardiovascular response to electroconvulsive therapy. British journal of anaesthesia. 1998 ; 81(3) : 466-7 | 34 35 |
| 9) Jadhav T, Sriganesh K, Thirthalli J, et al. Effect of Atropine Premedication on Cardiac Autonomic Function During Electroconvulsive Therapy: A Randomized Crossover Study. The journal of ECT. 2017 ; 33(3) : 176-80 | 36 37 |
| 10) Kanto J, Virtanen R, Iisalo E, et al : Placental transfer and pharmacokinetics of atropine after single maternal intravenous and intramuscular administration. Acta Anaesthesiol Scand 1981 ; 25 : 85 | 38 39 |
| 11) Abboud T, Raya J, Sadri S, et al : Fetal and maternal cardiovascular effects of atropine and glycopyrrolate. Anesth Analg 1983 ; 62 : 426-430 | 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 |

アミオダロン塩酸塩 amiodarone hydrochloride (別名:塩酸アミオダロン)

1) 薬理作用

(1) 循環器系に対する作用

心筋のK⁺チャネル遮断作用とともにNa⁺チャネル遮断作用、Ca²⁺チャネル遮断作用、さらにはアドレナリン受容体(α 、 β)拮抗作用を併せ持っており、その多様な薬理作用が大きな特徴である。ただ、短期作用と長期作用が若干異なる⁷⁾。

短期作用とは静注の場合を指し、K⁺チャネル遮断作用、Na⁺チャネル遮断作用、Ca²⁺チャネル遮断作用に加え、やや弱いもののアドレナリン受容体(α 、 β)遮断作用を有する。最大の特徴はK⁺チャネル遮断作用に伴う活動電位持続時間の延長と不応期の延長による抗不整脈作用であるが、これに他のチャネル遮断作用とアドレナリン受容体遮断作用が加わることでより強力な作用をもたらす。長期作用は経口投与の場合であり、K⁺チャネル遮断作用、Ca²⁺チャネル遮断作用、アドレナリン受容体遮断作用がみられるが、短期作用に比して、Ca²⁺チャネル遮断作用が弱く、アドレナリン受容体遮断作用が増加する。さらにおもな作用であるK⁺チャネルの作用形式が異なる。短期作用はK⁺チャネルで再分極に関与する遅延整流K⁺チャネルのうちrapidly activated K channel(IKr)に作用するが、長期作用はslowly activated K channel(IKs)に作用する。特にIKrはQT延長症候群にみられるtorsades de pointesの発生に関与するとされるので、静注時は要注意であろうが、経口投与では作用チャネルが異なるので他のK⁺チャネル拮抗薬(たとえばニフェカレント)に比べてtorsades de pointesの発生があまりみられない。

(2) 薬効

K⁺チャネルをはじめとしたイオンチャネルへの遮断作用およびアドレナリン受容体への拮抗作用に伴う抗不整脈作用がおもな作用である。動物実験では心筋梗塞の伴う心室細動、ジギタリス過剰投与に伴う不整脈、アドレナリン誘発性不整脈など様々な不整脈モデルにおける抗不整脈作用が示されている²⁵⁾。また、電気生理学的な研究においては洞房結節の自動能の抑制、心室筋の再分極の延長から活動電位の持続時間の延長、QT間隔の延長が認められ、血行動態では陰性変時および変力作用がみられた¹⁾。

(3) 薬物動態¹⁾

日本人健康男子ではアミオダロンを1.25mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kgを15分間かけて単回静注した場合、速やかに最高血中濃度に達し、それぞれ2.9±0.6µg/mL、7.1±1.5µg/mL、13.7±3.4µg/mL(平均±SD)であった。5mg/kg投与後77日後までに血清中アミオダロン濃度はほぼ4相性に消失し、最終消失半減期は14.6±7.9日(平均±SD)であった。ちなみにその活性代謝物のモノ-N-デスエチルアミオダロンの半減期は14.2±4.9日であった。なお、モノ-N-デスエチルアミオダロンの抗不整脈作用は動物実験においてアミオダロンと等価とされている。よって、長期投与におけるアミオダロンの抗不整脈作用はアミオダロン本体とこの代謝物の合算と考えられている。

2) 適応

心室細動や血行動態の不安定な心室頻拍等の生命に危険な不整脈で難治性かつ緊急を要する場合。電気的除細動に抵抗性のある心室細動の患者では、第1選択をアミオダロンにすべきと考えられる。

心臓手術において術中からアミオダロンを静注で用い、その後経口投与で継続することで、術後の心房細動の発生を抑制するという報告もある⁷⁾。冠動脈バイパス術を対象とした大規模な観察研究によると、周術期にアミオダロンを静注すると術後心房細動発症が減少し、入院期間が短縮したが、死亡率に差はなかった⁸⁾。術後に発生した心房細動については、アミオダロンで洞調律を維持した群と心拍数調整をした群の比較では両群に差を見出せなかった⁹⁾。尚、心房細動に対するアミオダロン静注は、保険適応外使用である。

3) 用法

成人に対しては点滴静注により投与する。アミオダロン塩酸塩125mgを10分間かけて持続静注を行う(1アンプルは150mgで3mLであるので、2.5mLを取って投与することとなる)。その後、50mg/hrの持続投与を6時間、次に25mg/hrの持続投与に減量し42時間の持続投与を行う。合計48時間の投与後に上記の不整脈の再発がみられる場合は同様に10分間で125mgを投与する。また、初回投与より48時間後も継続の投与が必要と考えられる場合は同様に25mg/hrの持続投与を継続することができる。ただし、継続投与の期間は最大7日である。

心室細動や血行動態が不安定な心室頻拍のような緊急を要する不整脈では電気的除細動が第1選択であるが、それがすぐには難しい場合に本薬の投与をすべきである。術中に特に緊急を要する場合は、上記以外の使用方法として、1アンプル(150mg)の単回急速静注も経験上は可能であり、有効である。電気的除細動に抵抗性のある心室細動に対して、従来のリドカイン投与よりアミオダロン5mg/kgの静注が有効であるとの報告がある⁹⁾。欧米での院外心肺停止例に対する本薬の初回静注投与量は300mgであり、緊急時には2アンプル(300mg)の単回急速静注も考慮してよい。

なお、本邦においてはアミオダロンの小児への適応はない。ただし、AHA心肺蘇生と救急心血管治療のためのガイドラインの成人/小児の二次救命処置に対する重点的アップデート2018では単回静注あるいは骨髄内投与量として5mg/kgとし、2回まで反復投与可能とされている¹⁰⁾。循環器学会の不整脈薬物治療ガイドライン2020によると初期急速投与2.5mg/kgを5%ブドウ糖液で希釈し10分間で投与し、

負荷投与：1mg/kg/時を6時間、維持投与：0.5mg/kg/時を42時間投与する。血行動態が不安定な心室頻拍あるいは心室細動が再発し、本剤投与が必要な場合に追加投与として2.5mg/kgを5%ブドウ糖液で希釈し、10分間投与する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①施設の限定

使用にあたっては致死的な不整脈治療に十分な経験のある医師に限り、諸検査が可能でICU、CCUあるいはそれに準ずる体制が整った緊急時の対応が可能な施設のみで使用すべきである。

②患者の限定

致死性不整脈の患者で、難治性であり緊急を要する患者のみに使用する。

③使用時のモニタリング

本薬により新たな不整脈の誘発や既存の不整脈の増悪する場合もあるので、心電図および血圧(観血的な持続モニターが望ましい)モニタリング下で使用すべきである。

④肝機能障害

海外からの報告では重篤な肝機能障害が報告されているので、本薬投与後の肝機能の慎重な検査が適切である。

(2) 禁忌

①洞性徐脈、洞房ブロック、重度伝導障害(高度な房室ブロック、2束ブロックまたは3束ブロック)または洞不全症候群があり、ペースメーカーを使用していない患者は洞停止のリスクがある。

②循環虚脱または重篤な低血圧のある患者(血行動態不安定な心室細動または心室頻拍発作発現中は除く)はこれらを助長することがある。

③本薬成分またはヨウ素に対して過敏症の既往歴のある患者は、本薬の化学構造式にヨード基を含むため、過敏症が生じることがある。

④リトナビル、サキナビル、サキナビルメシル酸塩、インジナビル硫酸塩エタノール付加物、ネルフィナビルメシル酸塩、クラスIaおよびクラスIII(ソタロール、ニフェカルント)の抗不整脈薬、ペブリジル、スバルフロキサシンまたはモキシフロキサシン塩酸塩を投与中の患者は、本薬と薬物代謝酵素を共有するため、これらの薬物との併用が本剤の血中濃度の大幅な上昇を招き、重篤な副作用が起こることがある。

⑤本薬とtorsades de pointesを起こすことがある薬物との併用。その薬物としてはクラスIaおよびクラスIII(ソタロール、ニフェカルント)の抗不整脈薬、ペブリジル、スバルフロキサシン、フィンゴリモド塩酸塩、モキシフロキサシン塩酸塩、エリスロマイシン(注射剤)、ペンタミジンがある。トレミフェンクエン酸塩、テラプレビルはQT延長を起こすおそれがあり注意が必要である。

⑥重篤な呼吸不全のある患者では海外の臨床試験で無呼吸や呼吸困難等が報告されているため、症状の悪化することがある。

(3) 副作用

①間質性肺炎

国内外で本薬の経口投与で報告されており、致死的な場合もある。胸部X線や理学的な所見で疑う場合は投与を中止し、適切な処置を講じる。

②肝機能異常

AST、ALTの著しい上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、十分な観察を要する。異常が認められたら本薬の減量、中止ならびに適切な処置を行う。

③不整脈の悪化、循環動態の悪化

血圧低下(14.9%)、徐脈(6.4%)、心不全(6.4%)、心電図上のQT延長(10.6%)、torsades de pointes、完全房室ブロック、心停止(頻度不明)

④その他

不眠症(8.5%)、血中甲状腺刺激ホルモンの増加(10%以上)、嘔吐、嘔気、鼻出血、白血球減少、尿蛋白、頭痛(いずれも5%未満)

(4) 高齢者

呼吸機能、肝・腎機能が低下しているので、副作用が発現しやすい。投与量に注意し、心電図、胸部X線検査を定期的に行う。

(5) 妊婦

①妊娠中の投与により、新生児に甲状腺腫、甲状腺機能低下症・機能亢進症を起こしたと報告されている。

②胎盤を通過し、母乳に移行する。

③動物実験で、催奇形性はないが、胎児体重の低下や胎児死亡数の増加がある。

(6) 小児

小児における使用の安全性は確立されていない。本薬は生命にかかわる危険な不整脈に用いるので、有効性と危険性を説明し、使用する。

5) 参考文献

- 1) 医薬品インタビューフォーム「アンカロン®注 150(改訂第8版)」, 2019

- 2) Awaji T, Wu ZJ, Hashimoto K : Acute antiarrhythmic effects of intravenously administered amiodarone on canine ventricular arrhythmia. J Cardiovasc Pharmacol 1995 ; 26 : 869-878 (動物実験) 1
2
- 3) Winslow E, Campbell JK, Barron E : Effects of amiodarone on cardiac electrophysiology and inducibility of arrhythmias in chronically infarcted dogs : late arrhythmias, haemodynamics, and sympatholytic actions. J Cardiovasc Pharmacol 1990 ; 16 : 896-904 (動物実験) 3
4
- 4) Patterson E, Eller BT, Abrams GD, et al : Ventricular fibrillation in a conscious canine preparation of sudden coronary death-prevention by short- and long-term amiodarone administration. Circulation 1983 ; 68 : 857-864 (動物実験) 5
6
- 5) Takada K, Sumikawa K, Kamibayashi T, et al : Comparative efficacy of antiarrhythmic agents in preventing halothane-epinephrine arrhythmias in rats. Anesthesiology 1993 ; 79 : 563-570 (動物実験) 7
8
- 6) Dorian P, Cass D, Schwartz B, et al : Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. N Engl J Med 2002 ; 346 : 884-890 9
10
- 7) White CM, Caron MF, Kalus JS, et al : Intravenous plus oral amiodarone, atrial septal pacing, or both strategies to prevent post-cardiothoracic surgery atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Suppression Trial II (AFIST II). Circulation 2003 ; 108(Suppl 1) : II 200-206 11
12
13
- 8) Atreya AR, Priya A, Pack QR, Pekow PS, Stefan M, Lagu T, et al. Use and Outcomes Associated With Perioperative Amiodarone in Cardiac Surgery. J Am Heart Assoc. 2019 ; 8(15) : e009892 14
15
- 9) Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, Raiten JM, Groh MA, Bowdish ME, et al. Rate Control versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. N Engl J Med. 2016 ; 374(20) : 1911-21 16
17
- 10) 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Part 12: Pediatric Advanced Life Support. Circulation 2005 ; 112 : IV-167-IV-187 18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51

アミノフィリン水和物 aminophylline hydrate

●XII その他の「アミノフィリン水和物」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序

本薬の有効成分であるアミノフィリン水和物は、テオフィリン2分子とエチレンジアミン1分子からなる複合塩であり、体内ではテオフィリンとして存在し、薬効を発揮する。テオフィリンの作用機序として、次の説がある。

- ①ホスホジエステラーゼ阻害による細胞内cAMPの増加
- ②アデノシン受容体の拮抗
- ③細胞内Ca²⁺の分布調節
- ④肥満細胞からの化学伝達物質の遊離抑制作用

(2) 薬効¹⁾

①心筋刺激作用

心筋を直接刺激し、心拍出量を増加させる。この効果は、摘出心筋で容易に認めることができる。心疾患患者では、静脈圧の低下を伴う心刺激作用により、心拍出量を増大させるため、鬱血性心不全に適する。

②冠拡張作用

虚血性心疾患患者に対し、冠血流の増大が認められている。また、冠動脈結紮による梗塞犬において、虚血部位の血流の有意な増加がみられる。

③利尿作用

イヌの実験で尿量の増加とともにNa⁺およびCl⁻の排泄も増加する。その作用機序は、心臓血管系の作用による腎血流の増加、腎糸球体濾過量の増加、腎尿管におけるNa⁺およびCl⁻の再吸収阻害等による。

④気管支拡張作用

摘出モルモット気管支筋の弛緩作用により気管支拡張作用を示す。この作用は喘息患者でも確認されている。

また、閉塞性肺疾患患者の肺動脈圧の低下や呼吸機能の改善も認められている。

(3) 薬物動態

健康人(非喫煙者)に400mgを30分間で単回点滴静注すると、消失相半減期は9.51±1.05時間であった。機序は不明だが、喫煙者での血中半減期は統計的に短いことが知られている。成人の有効血中濃度は8~20μg/mLである。

2) 適応

(1) 気管支喘息、喘息性(様)気管支炎、肺性心、鬱血性心不全、肺水腫、心臓喘息、Cheyne-Stokes呼吸、慢性閉塞性肺疾患(肺気腫、慢性気管支炎など)による呼吸困難

(2) 未熟児無呼吸

(3) 術後低換気の改善、発作性夜間呼吸困難

(4) 狭心症(発作予防)

(5) 脳卒中発作急性期

3) 使用法

現在、本薬はもっぱら気管支喘息において使用されているので、気管支喘息における使用法について記載する。

(1) 急性気管支喘息

①成人

1回250mgを1日1~2回、生理食塩液または糖液に希釈して5~10分かけて緩徐に静注する。必要に応じて点滴静注する。

②小児

1回3~4mg/kgを静注する。投与間隔は8時間以上とし、最高用量は1日12mg/kgとする。

(2) 初回投与中に副作用が出現した場合

注入を5~10分間中止し、さらに緩徐に投与する²⁾。

(3) 小児の気管支喘息(発熱がなくテオフィリンが投与されていない場合)⁴⁾

①1歳未満 初期投与量3~4mg/kg、維持量0.4mg/kg/hr

②1~2歳 初期投与量3~4mg/kg、維持量0.8mg/kg/hr

③2~15歳 初期投与量4~5mg/kg、維持量0.8mg/kg/hr

④15歳以上 初期投与量4~5mg/kg、維持量0.6mg/kg/hr

| | |
|---|----|
| (4) 乳児の気管支喘息 ⁴⁾ | 1 |
| ①大発作や呼吸不全に際し、 β 2刺激薬やステロイド薬の効果が十分でない場合には、テオフィリン薬に関する十分な知識を持った医師により使用が考慮されることが推奨される。 | 2 |
| ②熱性痙攣や癲癇などの痙攣性疾患がある場合には原則として推奨されない。 | 3 |
| ③発熱時の使用は適応の有無を慎重に考慮する。 | 4 |
| ④血中濃度10 μ g/mLを目安に設定し、必要に応じて血中濃度をモニタリングする。必要に応じて15 μ g/mL程度を上限として投与量を調節する。 | 5 |
| 4) 注意点 | 6 |
| (1) 基本的注意点 | 7 |
| ①テオフィリン製剤を投与中の患者には、テオフィリンの血中濃度が測定されるまで本薬を投与しないことが望ましい。 | 8 |
| ②鬱血性心不全患者に投与する場合はテオフィリンの血中濃度が上昇することがある。 | 9 |
| ③テオフィリンによる副作用の発現は、テオフィリンの血中濃度の上昇に起因する場合が多い。血中濃度を測定し、個々の患者に適した投与量を設定する。 | 10 |
| ④副作用が出現した場合には減量または中止し、テオフィリンの血中濃度を測定することが望ましい。 | 11 |
| (2) 禁忌 | 12 |
| エチレンジアミンまたはキサンチン系薬物に対し過敏症がある患者 | 13 |
| (3) 慎重投与 | 14 |
| ①急性心筋梗塞、重篤な心筋障害のある患者 | 15 |
| 心筋刺激作用を有するため症状を悪化させることがある。 | 16 |
| ②癲癇の患者 | 17 |
| 中枢刺激作用によって発作を起こすことがある。 | 18 |
| ③甲状腺機能亢進症の患者 | 19 |
| 甲状腺機能亢進に伴う代謝亢進、カテコラミンの作用を増強することがある。 | 20 |
| ④急性腎炎の患者 | 21 |
| 腎臓に対する負荷を高め、尿蛋白が増加することがある。 | 22 |
| ⑤肝障害のある患者 | 23 |
| テオフィリンのクリアランスが低下し、テオフィリン血中濃度が上昇することがあるので、血中濃度測定等の結果により減量すること。 | 24 |
| (4) 相互作用 | 25 |
| 他のキサンチン系薬物、中枢神経興奮薬、交感神経刺激薬(β 刺激薬)など。 | 26 |
| (5) 副作用 | 27 |
| ①重大な副作用として、ショック、アナフィラキシーショック、痙攣、意識障害、急性脳症、消化管出血、横紋筋融解症、赤芽球病、肝機能障害、頻呼吸、高血糖などがある。 | 28 |
| ②急速静注した場合、眩暈、失神、動悸、前胸部痛、紅潮、高度の徐脈、心室性不整脈、高度の低血圧、心停止が生じることがある。 | 29 |
| ③血中濃度が20~25 μ g/mLで消化器症状、心拍数増加、25~40 μ g/mLで心拍増加、呼吸促進、不整脈、痙攣、40~60 μ g/mLで中枢神経症状、不整脈、痙攣、60 μ g/mL以上で痙攣、または死亡。 | 30 |
| (6) 高齢者 | 31 |
| 高齢者では、テオフィリンのクリアランスが低下し、テオフィリンの血中濃度が上昇することがある。 | 32 |
| (7) 妊婦、産婦、授乳婦 | 33 |
| ①妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与 ³⁾ すること。胎盤を通過して胎児に移行し、新生児に嘔吐、神経過敏等の症状があらわれることがある。 | 34 |
| ②本薬投与中は授乳を避けさせること。ヒト母乳中に移行し、乳児に神経過敏を起こすことがある。 | 35 |
| (8) 小児 | 36 |
| ①小児、特に乳幼児は成人に比べて痙攣を惹起しやすく、また、テオフィリンクリアランスが変動しやすいのでテオフィリン血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に投与すること。 | 37 |
| ②次のような小児には、より慎重に投与すること。 | 38 |
| a) 癲癇および痙攣の既往歴のある小児 | 39 |
| 痙攣を誘発することがある。 | 40 |
| b) 発熱している小児 | 41 |
| テオフィリン血中濃度の上昇や痙攣等の症状があらわれることがある。 | 42 |

c) 6カ月未満の乳児

乳児期にはテオフィリンクリアランスが一定していない。6カ月未満の乳児ではテオフィリンのクリアランスが低く、テオフィリン血中濃度が上昇することがある。低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

5) 参考文献

- 1) 福家伸夫：麻酔とテオフィリン. 麻酔 1987 ; 36 : 1640-1647
- 2) Shats M, Zeiger RS, Harden K, et al : The safety of asthma and allergy medication during pregnancy. J Allergy Clin Immunol 1997 ; 100 : 301-306
- 3) Wender PJ, Ramin SM, Barnett-Hamm C, et al : Asthma treatment in pregnancy : a randomized controlled study. Am J Obstet Gynecol 1996 ; 175 : 150-154
- 4) 日本小児アレルギー学会：小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2020 (http://www.jspaci.jp/assets/documents/jpgl2020_00_web.pdf)

アルプロスタジル alprostadil

アルプロスタジルアルファデクス alprostadil alfadex

●XI ペインの「アルプロスタジル、アルプロスタジルアルファデクス」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序

血管平滑筋に直接作用して血管を拡張することによって、速やかな血圧下降作用を示す¹²⁾。調節性に優れ、重要臓器の血流を維持する³⁾。さらに血小板凝集抑制作用、赤血球変形能改善作用、活性酸素産生抑制作用を示す。また動脈管拡張作用を有し、動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存に有効である。

(2) 薬効

①血圧低下作用

手術患者に低血圧麻酔の目的で持続静注し、良好な血圧コントロールと術中出血量の有意な減少が認められている¹²⁾。

②肝血流・肝機能維持

肝切除術患者や肝硬変症例において肝血流量を増加させ、術後の肝機能を改善する⁴⁵⁾。

③腎血流・腎機能維持

重症腎機能障害を合併した上腹部手術症例を対象とした検討では術中術後の腎機能低下を予防し⁶⁾、心臓手術においても人工心肺後の腎機能障害を予防する⁷⁾。造影剤腎症の予防にも有効とされる⁸⁾。

④肺血管拡張作用

心臓手術後の重症肺高血圧に対して平均肺動脈圧、肺血管抵抗を有意に低下させる。なお、この場合、体血管抵抗も同様に低下する⁹⁾。

⑤腸管血流・機能維持

胃腸管大手術症例を対象とした検討では、術後の消化管機能回復と合併症を減少させた¹⁰⁾。

⑥血管拡張作用

濃度依存性にラット胸部大動脈を弛緩させ、この作用にはATP感受性カリウムチャンネルが部分的に関与する¹¹⁾。閉塞性動脈硬化症を有する患者に静注し、レーザードブラ法で測定した下肢末梢の血流量の有意な増加が認められる¹²⁾。

⑦血小板凝集抑制作用

ADPやコラーゲンによる血小板凝集、粘着を抑制し¹³⁾、重症な四肢虚血患者において血管粘着因子を減少させ血管内皮機能を改善する¹⁴⁾。

⑧動脈管拡張作用

動脈管の血流に依存する先天性心疾患を有する新生児において、動脈管を開存、血流を維持し、動脈血酸素分圧を上昇させる¹⁵⁾。

⑨子宮収縮作用

妊娠子宮に対し、子宮平滑筋に直接作用して子宮筋のプロスタグランジンE受容体を刺激する。それにより、子宮の筋肉細胞内でATP依存性のカルシウム結合を阻害し、細胞外から細胞内にカルシウムが流入し筋収縮を起こす外因性の機序と、細胞内の筋小胞体からカルシウムが放出し筋収縮をきたす内因性の機序が考えられている^{16,17)}。

⑩その他の臨床効果

a) 慢性動脈閉塞症

四肢に虚血性徴候を有する慢性動脈閉塞症に対する静注での検討では、虚血性潰瘍の改善率が77.4%、安静時疼痛の改善率が76.9%であった¹⁸⁾。

b) 振動病

振動病患者107例を対象とした二重盲検比較試験では、自覚症状の改善と末梢循環・神経・運動機能障害の回復が認められ、有効率52%を示した¹⁹⁾。

c) 血行再建術後の血流維持

慢性動脈閉塞症で動脈血行再建術施行症例において、血行再建部血管の開存率は退院時で91%、術後7ヵ月経過時で83%と高い開存率が認められた²⁰⁾。

d) 疼痛に対する効果

脊柱管狭窄症に伴う腰痛・下肢痛・痺れ感や帯状疱疹痛・帯状疱疹後神経痛などに対して効果を示し、間欠性跛行を有する患者の最大歩行距離や無痛歩行距離を有意に改善した^{21,22)}。

(3) 薬物動態

①正常肺動脈患者による検討では肺内代謝率は77.6%であった²³⁾。また平均0.116μg/kg/minの持続静注により血中濃度は投与2.5分で定常状態となり、投与終了2.5分で急速に低下する。

②健康成人に60μgを2時間持続静注したとき、注入後5分以内に血漿中プロスタグランジンE1(PGE1)濃度は4.5pg/mLに増加し、持続静

注終了時まで持続した。また半減期は0.2分(α 相)と8.2分(β 相)であった²⁴⁾。

2) 適応

(1) 手術時の低血圧維持(高血圧症または軽度の虚血性心疾患を合併する場合)

(2) 手術時の異常高血圧の緊急処置

(3) 手術時の臓器血流維持、臓器機能維持

保険適応外である。

(4) 慢性動脈閉塞症(バージャー病、閉塞性動脈硬化症)における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善

(5) 振動病における末梢血行障害に伴う自覚症状の改善ならびに末梢循環・神経・運動機能障害の回復

(6) 血行再建術後の血流維持

(7) 動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存

(8) 脊柱管狭窄症に伴う自覚症状および歩行能力の改善

保険適応外である。

(9) オキシトシンや麦角製剤の投与でも子宮収縮が不十分な場合

3) 用法

(1) 手術時の低血圧維持(高血圧症または軽度の虚血性心疾患を合併する場合)

(2) 手術時の異常高血圧の緊急処置

0.1~0.2 μ g/kg/minの速度で投与を開始し、血圧の下降に注意しながら目的とする血圧まで下げ、以後それを維持できる投与速度に調節する。なお低血圧を維持するためには、通常0.05~0.2 μ g/kg/minを必要とする。

(3) 手術時の臓器血流維持・臓器機能維持

0.02 μ g/kg/min以上で使用することで有効性が確認されている。特に肝硬変症や慢性肝炎などの肝機能障害を合併する患者での肝血流維持を目的に使用する場合、0.01~0.05 μ g/kg/minの範囲内で肝血流量は用量依存性に増加する。

(4) 慢性動脈閉塞症(バージャー病、閉塞性動脈硬化症)における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善

(5) 振動病における末梢血行障害に伴う自覚症状の改善ならびに末梢循環・神経・運動機能障害の回復

1回あたりアルプロスタジル40~60 μ gを500mLに溶解し、2時間かけて点滴静注する(5~10ng/kg/min)。投与回数は1日1~2回。

(6) 血行再建術後の血流維持

上記の(3)手術時の臓器血流維持・臓器機能維持における用法に準じる。

(7) 動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存

50~100ng/kg/minで静注を開始し、症状に応じて適宜増減し、有効最小量で持続投与する。

(8) 脊柱管狭窄症に伴う自覚症状および歩行能力の改善

1回量をアルプロスタジル60 μ gとして20~40ng/kg/minで使用すれば副作用はなく、痛みが緩和されるという報告がある²⁵⁾。

(9) オキシトシンや麦角製剤の投与でも子宮収縮が不十分な場合

特にHELLP(溶血性貧血、肝逸脱酵素上昇、血小板低下)症候群などでの有用性が報告されている²⁶⁻²⁸⁾。動物実験では吸入麻酔薬による子宮筋弛緩作用も用量依存性に抑制することが報告されている²⁹⁾。プロスタグランジンF_{2 α} の10倍との報告がある³⁰⁾。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①作用には個人差があるので血圧を頻回に測定するとともに、患者の全身状態を十分に管理しながら慎重に投与する。

②低血圧を必要とする手術では心電図、尿量等により心機能や腎機能を監視する。

③低酸素性肺血管収縮反応の抑制が起こるため、呼吸管理に注意する。

④過剰投与により著明な低血圧をきたした場合には投与を中止して、処置を行う。その他の副作用があらわれた場合には投与速度を遅くするか投与を中止する。

⑤術後は患者の血圧が完全に回復するまで管理を行う。

(2) 禁忌

①重症の動脈硬化症および心あるいは脳に高度な循環障害のある患者(血流自己調節機能が障害されている可能性のある患者)

②重症の肝疾患、腎疾患のある患者

③非代償性の高度の出血、ショック状態および呼吸不全の患者、未治療の貧血患者

④妊婦または妊娠している可能性のある婦人

⑤本薬の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(3) 副作用

| | |
|---|----|
| ①重大な副作用 | 1 |
| ショック(頻度不明)を起こすことがあるので観察を十分にを行い、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。 | 2 |
| ②その他の副作用 | 3 |
| a) 循環器 | 4 |
| 心電図異常(ST 上昇・低下、T 波逆転・平低下)、頻脈、低血圧、不整脈 | 5 |
| b) 注射部 | 6 |
| 静脈炎 | 7 |
| c) 肝臓 | 8 |
| AST・ALTの上昇等 | 9 |
| d) その他 | 10 |
| PaO ₂ 低下、尿量低下、タキフィラキシー | 11 |
| (4) 高齢者 | 12 |
| 高齢者では一般に生理機能が低下しているので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与する。 | 13 |
| (5) 小児 | 14 |
| 動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存以外の低出生体重児、新生児、乳児または小児に対する安全性は確立していない。 | 15 |
| 5) 参考文献 | 17 |
| 1) Goto F, Otani E, Kato S, et al : Prostaglandin E1 as a hypotensive drug during general anaesthesia. <i>Anaesthesia</i> 1982 ; 37 : 530-535 | 18 |
| 2) Yukioka H, Asada K, Fujimori M, et al : Prostaglandin E1 as a hypotensive drug during general anesthesia for total hip replacement. <i>J Clin Anesth</i> 1993 ; 5 : 310-314 | 20 |
| 3) Fukusaki M, Nakamura T, Miyoshi H, et al : Splanchnic perfusion during controlled hypotension combined with acute hypervolemic hemodilution : a comparison with combination of acute normovolemic hemodilution-gastric intramucosal pH study. <i>J Clin Anesth</i> 2000 ; 12 : 421-426 | 23 |
| 4) Tsukada K, Sakaguchi T, Aono T, et al : Indocyanine green disappearance enhanced by prostaglandin E1 in patients with hepatic resection. <i>J Surg Rec</i> 1996 ; 66 : 64-68 | 25 |
| 5) Hanazaki K, Kajikawa S, Fujimori Y, et al : Effects of prostaglandin E1 administration during hepatectomy for chirrhotic hepatocellular carcinoma. <i>Hepato-Gastroenterology</i> 2000 ; 47 : 461-464 | 27 |
| 6) 林田真和, 花岡一雄, 島田康弘, 他 : 全身・硬膜外併用麻酔下の上部手術におけるプロスタグランジンE1の臓器保護効果-第2部 : 低量プロスタグランジンE1の術中・術後の腎機能に及ぼす影響. <i>麻酔</i> 1997 ; 46 : 467-470 | 29 |
| 7) Abe K, Fujino Y, Sakakibara T : The effect of prostaglandin E1 during cardiopulmonary bypass on renal function after cardiac surgery. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> 1993 ; 45 : 217-220 | 31 |
| 8) Geng N, Zou D, Chen Y, Ren L, Xu L, Pang W, et al. Prostaglandin E1 administration for prevention of contrast-induced acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Medicine</i> . 2018 ; 97(29) : e11416 | 33 |
| 9) Schmid ER, Bürki C, Engel MH, et al : Inhaled nitric oxide versus intravenous vasodilators in severe pulmonary hypertension after cardiac surgery. <i>Anesth Analg</i> 1999 ; 89 : 1108-1115 | 35 |
| 10) Hao F, Guo H, Zhong J, et al. Effects of Prostaglandin E1 on Patients Undergoing Major Gastrointestinal Surgery. <i>Annals of surgery</i> . 2018 ; 267(4) : 759-65 | 37 |
| 11) Eguchi S, Kawano T, Yinhua, et al : Effects of prostaglandin E1 on vascular ATP-sensitive potassium channels. <i>J Cardiovasc Pharmacol</i> 2007 ; 50 : 686-691 (in vitro) | 39 |
| 12) Makino H, Aoki M, Hashiya N, et al : Increase in peripheral blood flow by intravenous administration of prostaglandin E1 in patients with peripheral arterial disease, accompanied by up-regulation of hepatocyte growth factor. <i>Hypertens Res</i> 2004 ; 27 : 85-91 | 41 |
| 13) Tsuboi T, Hatano N, Nakatsuji K, et al : Pharmacological evaluation of OP 1206, a prostaglandin E1 derivative, as an antianginal agent. <i>Arch Int Pharmacodyn Ther</i> 1980 ; 247 : 89-102 (in vivo) | 43 |
| 14) Marchesi S, Pasqualini L, Lombardini R, et al : Prostaglandin E1 improves endothelial function in critical limb ischemia. <i>J Cardiovasc Pharmacol</i> 2003 ; 41 : 249-253 | 45 |
| 15) Hiraishi S, Fujino N, Saito K, et al : Responsiveness of the ductus arteriosus to prostaglandin E1 assessed by combined cross sectional and pulsed Doppler echocardiography. <i>Br Heart J</i> 1989 ; 62 : 140-147 | 47 |
| 16) Anselmi E, D'Ocon P, Villar A : A comparison of uterine contraction induced by PGE1 and oxytocin in Ca-free solution. <i>Prostaglandins</i> 1987 ; 34 : 351-358 (動物実験) | 49 |
| 17) Villar A, D'Ocon M P, Anselmi E : Calcium requirement of uterine contraction induced by PGE1 : Importance of intracellular calcium stores. <i>Prostaglandins</i> 1985 ; 30 : 491-496 (動物実験) | 51 |

- 18) 塩野谷恵彦, 稲田潔, 神谷喜作, 他: 四肢慢性動脈閉塞症に対するPGE1 点滴静注療法. 外科治療 1982 ; 47 : 259-264 1
- 19) 阿岸祐幸, 奥哲夫, 岩川幸昌, 他: 二重盲検法によるプロスタグランジンの振動障害治療効果の検討. 現代医療 1981 ; 13 : 839-853 2
- 20) 田辺達三, 本間浩樹, 三島好雄, 他: 末梢血管血行再建術におけるProstaglandin E1 点滴静注の効果. 外科 1980 ; 42 : 152-157 3
- 21) Mangiafico RA, Messina R, Attinà T, et al : Impact of a 4-week treatment with prostaglandin E1 on health-related quality of life of patients with intermittent claudication. Angiology 2000 ; 51 : 441-449 4
5
- 22) 神山洋一郎, 白石正治, 長谷浩吉: 帯状疱疹後神経痛に対するPGE1 の治療効果. 炎症 1991 ; 11 : 369-372 6
- 23) 荒井賢一: 肺高血圧症患者におけるプロスタグランジン E1 の肺内代謝. 麻酔 1995 ; 44 : 536-541 7
- 24) Cawello W, Schweer H, Müller R, et al : Metabolism and pharmacokinetics of prostaglandin E1 administered by intravenous infusion in human subjects. Eur J Clin Pharmacol 1994 ; 46 : 275-277 8
9
- 25) 金井昭文, 小磯進太郎, 大澤了, 他: 慢性疼痛に対するプロスタグランジン E1 の投与速度の検討. ペインクリニック 2004 ; 25 : 1201-1205 10
- 26) 高橋宏行, 佐藤東玄, 崎尾秀彰: HELLP 症候群の麻酔経験. 麻酔 1996 ; 45 : 1380-1383 (症例報告) 11
- 27) 日野博文, 青木正, 高橋敬蔵, 他: HELLP 症候群を合併した緊急帝王切開術にプロスタグランジン E1 を使用した 1 症例. 麻酔 1995 ; 44 : 124-129 (症例報告) 12
13
- 28) 中島秀晶, 田部井徹, 市川尚: プロスタグランジン 500 を用いて, 帝王切開術中, 及び術後の血圧コントロールを行った一症例. 日産婦埼玉会誌 1990 ; 20 : 180-183 (症例報告) 14
15
- 29) Ohashi Y, Sumikura H, Tateda T : Inhibitory effect of alprostadil against sevoflurane-induced myometrial relaxation in rats. J Anesth 2007 ; 21 : 361-366 (動物実験) 16
17
- 30) 大島清, 松本公一郎, 穂本晃, 他: 妊孕現象をめぐるProstaglandins の薬理作用. 日産婦会誌 1987 ; 39 : 2036-2042 (動物実験) 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

イソプレナリン塩酸塩 isoprenaline hydrochloride

(別名:イソプロテレノール塩酸塩 isoproterenol hydrochloride、塩酸イソプレナリン)

●XII その他の「イソプレナリン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

イソプレナリンは、強力な非選択的 β 受容体アゴニストで α 受容体への結合は弱い。そのためすべての β 受容体作用が強く、 α 受容体への作用はほとんど示さない。

(1) 作用機序

①循環系への作用

イソプレナリンは α 作用がほとんどなく、強い β 作用を持っている。 β 1作用により心機能は著明に亢進し、心拍数、心拍出量が増大し、収縮期血圧は上昇する。一方、 β 2作用により骨格筋や内臓血管が拡張し、拡張期血圧は低下する結果、平均血圧は低下する。イソプレナリンを大量または頻回に投与すると、心臓への β 1作用により心室性不整脈を起こすことがある。

②平滑筋作用

β 2受容体を介して、骨格筋、腹部内臓、肺、腎および冠血管、気管支の平滑筋は弛緩する。イソプレナリンは強い気管支拡張作用を持ち、特に気管支喘息のように気管支筋が収縮しているときに拡張作用が著明に認められ、生理的拮抗薬として治療効果がある。

③代謝作用

a) 血糖上昇

β 1受容体が刺激されると、グリコーゲンの分解が促進し、血中の糖および乳酸が増加する。

b) 脂肪酸放出

脂肪細胞の β 1受容体に作用すると、トリグリセリドリパーゼを活性化し、脂肪分解が亢進し、血中遊離脂肪酸が上昇する。血清コレステロール、リン脂質、リポ蛋白も増加する。

c) 酸素消費増大

代謝は亢進し、熱産生が増大する。この作用は酸素消費量の増大として認められる。

d) 血清カリウム値の低下

β 2受容体刺激により、血清カリウム値が低下する¹⁾。ナトリウムカリウムATPaseの活性化により、カリウムが細胞内に取り込まれるなどが機序として考えられている。

(2) 薬効

①心収縮力増強作用(positive inotropic)

イソプレナリンは、交感神経の β 受容体に作用し、心収縮力を増強して、心拍数を増加させる。これに伴って、左心室駆出速度の増大および左心室拡張末期圧の低下をもたらす、静脈還流を改善し、心拍出量をさらに増加させるが、この場合の心筋酸素消費量の増加は比較的軽度である²⁾。

②心拍数増加作用(positive chronotropic)

イソプレナリンは、心臓の刺激伝導系に作用して心拍数を増加させる。その作用部位は、上位中枢にあり、洞機能を亢進し、房室伝導を促進する作用が強いので、心ブロック時に作用して洞調律に回復させる作用がある²⁾。

③気管支拡張作用

イソプレナリンは、気管支平滑筋に作用し、気管内腔を拡張する作用がある。

(3) 薬物動態

静注または吸入投与により、速やかに吸収される。作用発現は投与直後であり、消失半減期は2.5～5分である。代謝はおもに消化管、肝臓、肺臓で急速に抱合され、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ(COMT)によって代謝され不活性化される。イソプレナリンはモノアミンオキシダーゼ(MAO)による置換は少なく、交感神経ニューロンでの取り込みがアドレナリンやノルアドレナリンに比べて少ない。したがって、イソプレナリンの効果時間はアドレナリンよりも長い³⁾。

2) 適応

(1) アダムス・ストーク症候群(徐脈)の発作時、あるいは発作反復時

(2) 急性心不全、手術後の低心拍出量症候群

①小児患者では心拍出量の増加が1回拍出量よりも心拍数に依存している。

②心臓移植後に対する陽変時作用薬⁴⁾

心臓が摘出されるときに交感神経線維が切断されるので、このような患者では刺激に対する内分泌性の交感神経反応が生じない。

③肺高血圧を伴う右心不全

④房室ブロック

ペーシングを開始するまで、心拍数を高める。

(3) 気管支喘息の重症発作時^{5,6)}

3) 使用法

(1) 点滴静注

① イソプレナリン塩酸塩として0.2~1.0mgを等張溶液200~500mLに希釈し、心拍数および心電図をモニターしながら注入する。通常注入ポンプにて輸液速度を調整し、成人で2~20 μ g/min、小児で0.05~2.0 μ g/kg/minに調節する⁷⁾。

② 徐脈型アダムス・ストーク症候群においては、心拍数を原則として50~60bpmに保つ。

③ ショックないしは低心拍出量症候群においては、心拍数を原則として110bpm前後に保つようにする。心電図、心拍数、呼吸数、動脈血液ガス、動脈圧をモニタリングしながら使用する。

(2) 持続吸入療法

小児の気管支喘息重症発作において大発作の治療として使用されている。世界的なエビデンスには乏しいが、日本小児アレルギー学会の小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005では、イソプレナリン塩酸塩2~5mgを生理食塩水500mLに希釈し、持続吸入する⁸⁾。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

気管支拡張の目的でイソプレナリンの持続静注を行っている場合、中止するときには漸減して24~48時間で減量中止する。脱水や低容量患者に使用すると低血圧を起こしやすい。

(2) 禁忌

① 肥大型心筋症(流出路狭窄を伴うもの)では心収縮力が増加し、左室の流出路狭窄が増強し、症状が悪化する。肥大型心筋の酸素消費量を増大させる。

② ジギタリス中毒の患者では重篤な不整脈を引き起こす可能性がある。

③ 不整脈(特に心室性不整脈、頻脈)のある患者では心室性頻拍、さらに致死的不整脈を引き起こす可能性がある。

(3) 重要な基本的な注意

① 虚血性心疾患、鬱血性心不全、低心機能の症例では、心筋虚血や不整脈の悪化をもたらすことがある。

② 高用量では心筋酸素消費量の増加や梗塞領域の拡大、致死的心室性不整脈を発生させる可能性がある。

③ ショック患者では、必ず循環血液量の補正を行った後に投与する。

④ 急性心筋梗塞による心原性ショックには推奨されない。

⑤ 低酸素血症、高二酸化炭素血症、アシドーシス、低カリウム血症、高カリウム血症では効果が不確定なことがあり、副作用の頻度が増加する可能性があるため、補正した後に投与する。

⑥ 甲状腺機能亢進症の患者では症状悪化の可能性がある。

⑦ 糖尿病の患者では、 β 2作用により血糖値を上昇させる可能性がある。

(4) 副作用

① 心筋虚血

本薬の投与中および投与後に心電図でST上昇または低下を伴う心筋虚血(異型狭心症、非Q波梗塞等)があらわれることがあるので、心電図および血圧測定を行うこと。胸痛があらわれた場合には、直ちにニトログリセリンを投与するなど適切な処置を行うこと。

② 重篤な低カリウム血症

β 刺激薬により重篤な低カリウム血症が報告されている。また、 β 刺激薬による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤、および利尿薬の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。したがって、血清カリウム値を頻回にモニターすることが望ましい¹⁾。

(5) 高齢者

高齢者では本薬に対する反応性(最大変時作用、血管拡張作用)が低下している⁹⁾。この反応性の低下は、受容体の減少よりも受容体の質的变化によると考えられている。したがって、理論的には同程度の効果を得るためには若年者よりも投与量を増量する必要があると考えられる。しかし、高齢者では臓器機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいなどを考慮すれば、循環動態を監視しながら少量より投与するのが安全である。

(6) 妊婦、産婦、授乳婦

妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(7) 小児

① 小児における使用の安全性や効果は完全には確立されていない。

② 喘息や徐脈を伴う心拍出量低下に対して、成人と同様に静注で用いられている。体重あたりの投与量も成人と同様と考えてよい。むしろ、小児では成人よりも本薬による頻脈に対して許容性が高い⁹⁾。投与量は0.05~0.1 μ g/kg/minで開始し、最大用量は2.0 μ g/kg/min

である。

5) 参考文献

- 1) Haalboom JRE, Deenstra M, Struyvenberg A : Hypokalemia induced by inhalation of fenoterol. *Lancet* 1985 ; 1 : 1125-1127
- 2) Nathanson MH, Miller H : The action of norepinephrine, epinephrine and isopropyl epinephrine on the rhythmic function of the heart. *Circulation* 1982 ; 6 : 238-244
- 3) Westfall TC, Westfall DP : Adrenergic agonists and antagonists. In Brunton L, Lazo J, Parker K, eds ; Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed. New York, McGraw-Hill, 2005, pp 250
- 4) Cannom DS, Rider AK, Stinson EB, et al : Electrophysiologic studies in the denervated transplanted human heart. II. Response to norepinephrine, isoproterenol and propranolol. *Am J Cardiol* 1975 ; 36 : 859-866
- 5) Herman JJ, Noah ZL, Moody RR : Use of intravenous isoproterenol for status asthmatics in children. *Crit Care Med*. 1983 ; 11 : 716-720
- 6) 日本小児アレルギー学会 : 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2020 (http://www.jspaci.jp/assets/documents/jpgl2020_00_web.pdf)
- 7) Shukla AC, Steven JM, McGowan FX : Cardiac Physiology and Pharmacology. In Cote CJ, Lerman J, Todres ID, eds ; A Practice of anesthesia for infants and children, 4th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2009, pp 374
- 8) Pan HY-M, Hoffman BB, Pershe RA, et al : Decline in beta adrenergic receptor-mediated vascular relaxation with aging in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1986 ; 239 : 802-807
- 9) Crone RK : Acute circulatory failure in children. *Pediatr Clin North Am* 1980 ; 278 : 525-538

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

エスモロール塩酸塩 esmolol hydrochloride (別名:塩酸エスモロール)

1) 薬理作用

(1) 作用機序

エスモロールはおもに心臓に存在する β 1受容体に作用して、競合的に阻害する。抗不整脈作用は洞結節と房室接合部の伝導路に作用し、洞調律の回復時間を延長することによって発現し、アドレナリンおよびノルアドレナリンによる心拍数増加あるいは不整脈に拮抗することにより抗不整脈作用を発揮する。

(2) 薬効

① β 受容体遮断作用¹⁾

β 受容体の選択性(β 1/ β 2比)は44.7で、プロプラノロール塩酸塩(0.29)より β 1受容体選択性が高い。常用量での気管支筋収縮作用、末梢動脈に対する作用は弱い。

②抗不整脈作用

ハロタン麻酔下でのアドレナリン誘発性不整脈を有意に抑制する²⁾。

③内因性交感神経刺激作用¹⁾

モルモットの摘出右心房の拍動数を増加させることから、弱い内因性交感神経刺激作用(intrinsic sympathomimetic activity : ISA)を有する。

④膜安定化作用¹⁾

モルモットの角膜反射による研究で、反射を抑制することから、弱い膜安定化作用(membrane stabilizing activity : MSA)を有する。

⑤血行動態に対する作用

有意な血圧低下、心拍数減少、心拍出量減少が認められる。

⑥代謝に対する作用

糖・脂質代謝への影響は少ない³⁾。

(3) 薬物動態⁴⁾

通常の使用法である健康成人に1mg/kgを30秒間で単回投与した場合の半減期は3.6分で、高齢者(70~76歳)では10.8分に延長する。健康成人に1mg/kgを30秒間での単回投与を5分間隔で反復投与した場合、ピークの血中濃度は上昇せず、反復投与しても蓄積作用はない。100及び200 μ g/kgを60分間持続投与した際の半減期は8.27分である。

エスモロールは赤血球中エステラーゼで加水分解される。エスモロール代謝物の β 受容体遮断作用はエスモロールの1/1500程度である。代謝物は80%が尿中に排泄される。この代謝は肝障害患者では影響はなく、腎障害患者では代謝物の排泄が遅延する。

なお、代謝物には弱い β 受容体遮断作用があるが臨床的に用量を減じる必要はない。

2) 適応

以下の(2)~(7)は、保険適応外である。

(1) 手術時の上室性頻脈性不整脈の緊急処置

洞性頻脈、発作性上室性頻脈、房室接合部頻脈に対して用いられる。

(2) 周術期の高血圧

周術期に発生した高血圧で頻脈を伴う場合はよい適応となる。特に虚血性心疾患患者では優先的に使用する。

(3) 心房細動

管理中に新たに発生した心房細胞の洞調律への回復が得られる⁵⁾。

(4) 心室性不整脈⁶⁾

難治性心室性細動や脈なし心室頻拍への蘇生時アドレナリンの β 作用による有害作用から保護的に作用し予後を改善する⁷⁾。

(5) 左室流出路狭窄を有する症例における心機能亢進⁸⁾

左室流出路狭窄を有する患者が過度の心収縮力増強、頻脈をきたした場合は左室流出路圧較差が上昇して体血圧が低下する。 β 遮断薬により心収縮力を抑制すると圧較差が低下する。

(6) ファロー四徴症の無酸素発作の治療⁹⁾

右室流出路の攣縮等で発生する無酸素発作の治療に有効であることが報告されている。

(7) 敗血症性ショック患者の心拍数コントロール¹⁰⁾

心拍数95bpm未満にコントロールすることで死亡率が低下することが報告されている。

3) 使用法

エスモロール塩酸塩として1mg/kgを30秒間で心電図の連続監視下に静注する。年齢、症状により適宜減量する。期待した効果が得られない場合は5分間の間隔をおいて再投与する。また、効果が認められたものの、症状が再発する場合も、再投与には5分間の間隔をおく。

引き続き持続投与する場合はエスモロール塩酸塩として150 μ g/kg/minの投与速度で持続静注を開始し、適宜投与速度を調節して目標とする心拍数を維持する。単回投与せずに持続投与のみを行う場合は目標濃度に達するまでに30分程度を要する¹¹⁾。

手術中の頻脈に対してエスモロールを使用する際は、手術侵襲の強度と持続時間および麻酔深度を考慮しながら、慎重に投与する。低用量から開始し、投与量を調節する方が安全である。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

① 緊急処置としての使用

本薬の効能・効果は手術時の上室性頻脈性不整脈の緊急処置とされており、原則として危機管理薬として使用し、目標とする効果が得られた場合は投与を停止する。

② 臓器灌流圧、酸素供給量の減少による臓器の虚血・低酸素症の発生

虚血性心疾患患者で頻脈・高血圧を生じたときにエスモロールを投与すると心筋虚血が改善する反面、過度の低血圧が生じると冠灌流圧が低下し、逆に心筋虚血が増悪する。また、心収縮力低下および徐脈の結果、心拍出量が減少すると酸素供給量が減少し、低酸素症が発生する。

③ 心不全

過量投与あるいは心機能低下症例では心不全に移行する可能性があるため、患者の十分な観察を行い、心不全の徴候が認められたときは直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。

④ 持続投与を行う場合、単回投与に比べて低血圧および徐脈の発現頻度が高くなるので注意する。特に国内臨床試験では、150 μ g/kg/minを超える投与速度での有効性は証明されておらず、300 μ g/kg/minを超える投与速度での臨床経験はないので、高用量を投与する場合は慎重に観察する。

⑤ 気管挿管時の頻脈に対して本薬を使用する場合、低血圧をきたしやすいので注意する。

(2) 禁忌

① 本薬および他の β 遮断薬に対して過敏症の既往がある患者への投与

② アシドーシス(糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシス)のある患者

③ 洞性徐脈、房室ブロック(II度、III度)、洞房ブロック、洞不全症候群の患者

④ 心原性ショック患者

⑤ 肺高血圧による右心不全のある患者

⑥ 鬱血性心不全のある患者

⑦ 未治療の褐色細胞腫患者

(3) 重大な副作用

① 低血圧(23%)

② 心不全、末梢性虚血、房室ブロック(1%未満)

③ 気管支痙攣、呼吸困難、喘鳴(1%未満)

④ 痙攣発作、血栓性静脈炎、肺水腫(1%未満)

(4) 高齢者

高齢者は生理機能が低下していることが多いので、本薬の作用が強ク発現するとともに作用の持続が延長する可能性がある。また、過度の低血圧、徐脈により脳梗塞を発生する危険性がある。

(5) 妊産婦、授乳婦

妊産婦では胎児および母体への影響を考慮し、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみに使用する。

授乳婦への投与は避けることが望ましい。

(6) 小児

新生児、乳幼児、小児への使用は経験数が少なく、安全性が検証されていないが、小児における薬力学的特性は成人と同様であるとの報告があるので¹²⁾、今後広く使用される可能性がある。

(7) その他

近年、心筋梗塞¹³⁾をはじめとして、 β 1受容体遮断薬の積極的な使用が推奨されている。 β 1受容体遮断薬が長期に使用されると β 1受容体活性が減弱し、相対的に β 2受容体活性が亢進することが報告されている¹⁴⁾。今後 β 1受容体遮断薬が術前に投与されている手術患者が増加する可能性があるが、このような患者に β 1受容体選択性の高いエスモロールを使用すると効果が減弱する可能性がある。

| | |
|--|----|
| 5) 参考文献 | 1 |
| 1) 西川淳, 高田文行, 吉村昌和, 他 : Esmolol hydrochloride の薬理学的特性. 薬理と治療 2003 ; 31 : 21-30 (動物実験) | 2 |
| 2) Dimich I, Lingham R, Narang J, et al : Esmolol prevents and suppresses arrhythmias during halothane anaesthesia in dogs. Can J Anaesth 1992 ; 39 : 83-86 (動物実験) | 3 |
| 3) 西川淳, 高田文行, 田村泰久, 他 : Esmolol hydrochloride の糖・脂質代謝およびレニン活性に対する作用. 薬理と治療 2003 ; 31 : 63-74 (動物実験) | 4 |
| 4) 立野政雄, 中村幹, 田頭勲, 他 : 超短時間作用型 β 1遮断剤 ; 塩酸エスモロール注(MR5H3)の薬物動態—非高齢者及び高齢者における検討—. 麻酔と蘇生 2002 ; 38 : 79-86 | 5 |
| 5) Hassan S, Ahmed S, Kamalakannan D, et al : Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm during treatment with intravenous esmolol or diltiazem : a prospective, randomized comparison. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2007 ; 12 : 227-231 | 6 |
| 6) Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al : ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death : a report of the American college of cardiology / American heart association task force and the European society of cardiology committee for practice guidelines. Circulation 2006 ; 114 : e385-484 | 7 |
| 7) Gottlieb M, Dyer S, Peksa GD: Beta-blockade for the treatment of cardiac arrest due to ventricular fibrillation or pulseless ventricular tachycardia: A systematic review and meta-analysis. Resuscitation 2020 ; 146 : 118-25 (システマティックレビュー) | 8 |
| 8) Al-Nasser F, Duncan A, Sharma R, et al : Beta-blocker therapy for dynamic left-ventricular outflow tract obstruction. Int J Cardiol 2002 ; 86 : 199-205 | 9 |
| 9) Nussbaum J, Edward A, Zane A, et al : Esmolol for the treatment of hypercyanotic spells in infants with tetalogy of Fallot. J Cardiothorac Anesth 1989 ; 3 : 200-202 | 10 |
| 10) Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, et al: Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. Jama 2013 ; 310(16) : 1683-91 | 11 |
| 11) Sum CY, Yacobi A, Kartzinel R, et al : Kinetics of esmolol, an ultrashort-acting beta-blocker, and of its major metabolite. Clin Pharmacol Ther 1983 ; 34 : 427-434 | 12 |
| 12) Adamson PC, Rhodes LA, Saul JP, et al : The pharmacokinetics of esmolol in pediatric subjects with supraventricular arrhythmias. Pediatr Cardiol 2006 ; 27 : 20-27 | 13 |
| 13) Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al : 2007 Focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2008 ; 51 : 210-247 | 14 |
| 14) Hall JA, Kaufmann AJ, Brown MJ : Selective β 1-adrenoceptor blockade enhances positive inotropic responses to endogenous catecholamines mediated through β 2-adrenoceptors in human atrial myocardium. Circ Res 1990 ; 66 : 1610-1623 | 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 |

エチレフリン塩酸塩 etilefrine hydrochloride (別名:塩酸エチレフリン)

| | |
|---|----|
| 1) 薬理作用 | 1 |
| (1) 作用機序 | 2 |
| α_1 および β アドレナリン受容体に作用して交感神経を直接刺激する。 β_2 よりも β_1 アドレナリン受容体に対して、より高い親和性を示す ^{1,2)} 。 | 3 |
| (2) 薬効 | 4 |
| 心筋の収縮力を増強し、容量血管の収縮により静脈還流量が増加し心拍出量が増加する。抵抗血管は拡張し、循環を改善させ、心拍数は通常(低用量)増加する ²⁾ 。陽性変力作用は正常および軽度心機能障害患者に認められる ³⁾ 。 | 5 |
| (3) 薬物動態 | 6 |
| 作用発現は静注で1～3分、筋注および皮下注で15分である。肝で代謝を受け、おもな代謝産物はエチレフリンのグルクロン酸および硫酸抱合体である ⁴⁾ 。代謝産物の生物学的活性については不明である。消失半減期は約2時間で、尿中への排泄が主で、静注後24時間で75～80%が尿中に排泄され ⁴⁾ 、残りは便中に排泄される。 | 7 |
| 2) 適応 | 8 |
| (1) 全身麻酔、硬膜外麻酔、脊髄くも膜下麻酔に伴う低血圧 | 9 |
| (2) 各種疾患あるいは病態に伴う急性低血圧またはショック時の補助療法 | 10 |
| (3) 起立性低血圧 | 11 |
| 3) 用法 | 12 |
| 皮下注、筋注、静注が可能である。通常、手術・麻酔中は1～2mgずつ(成人)、経過観察しながら静注する。年齢、症状により適宜増減する。 | 13 |
| 4) 注意点 | 14 |
| (1) 基本的注意点 | 15 |
| ① ショックの緊急治療の原則は換気の確保、輸液および心拍出量の増加と昇圧である。ショック時の循環動態はショックを起こした原因および病期により異なるので、昇圧薬の選択および使用時期については十分注意する。本薬は血圧下降等の応急処置薬として用いるべきものであり、輸液または輸血に代わるものではない。 | 16 |
| ② エチレフリンは、特に投与量が少ない場合、投与後まず β 作用が発現して血圧が低下し、その後、血圧が上昇するものを経験する。 | 17 |
| ③ 本薬使用前に、低血圧の原因が心臓弁や大血管の狭窄でないことを除外する ³⁾ 。 | 18 |
| ④ 頻脈、不整脈、重度の心血管障害がある場合には注意する。 | 19 |
| ⑤ 過度の昇圧反応を起こすことがあり、急性肺水腫、不整脈、心停止等が起こることがあるので、過量投与に注意する。過度の血圧上昇を生じた場合には、降圧薬を使用する。 | 20 |
| (2) 禁忌 | 21 |
| ① 原則禁忌 | 22 |
| 次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること。 | 23 |
| a) 本薬の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 | 24 |
| b) 心室性頻拍のある患者 | 25 |
| 刺激伝導系の促進により、症状が増強されることがある。 | 26 |
| ② 慎重投与 | 27 |
| a) 高血圧患者 | 28 |
| 血圧を過度に上昇させることがある。 | 29 |
| b) 重篤な動脈硬化症の患者 | 30 |
| 冠動脈硬化をきたしている可能性が高く、心筋酸素消費量の増大は冠不全症状を増悪させることがある。 | 31 |
| c) 甲状腺機能亢進症の患者 | 32 |
| 心悸亢進、頻脈等の交感神経興奮様症状を増強させることがある。 | 33 |
| d) 高齢者 | 34 |
| 高齢者の項参照 | 35 |
| e) 心疾患、特に冠動脈疾患のある患者 | 36 |

| | |
|--|----------|
| 心筋酸素消費量の増大が症状を増悪させることがある。 | 1 |
| f) 徐脈のある患者 | 2 |
| 過度の血圧上昇時には圧受容体を介した反射性の心拍数の増加を抑制することがある。 | 3 |
| ③併用注意 | 4 |
| 以下の相互作用を示すので、併用に注意する。 | 5 |
| a) ハロタン等のハロゲン化吸入麻酔薬は本薬に対する心筋感受性を高めるため不整脈(期外収縮、徐脈等)が起こることがある。 | 6 |
| b) 子宮収縮薬(オキシトシン、エルゴタミン等)の末梢血管収縮作用のため、本薬との併用で血圧が異常に上昇することがある。 | 7 |
| (3) 副作用 | 8 |
| 循環器系(心悸亢進、胸内苦悶、徐脈、血圧異常上昇、呼吸困難)、神経系(頭痛、不眠、振戦)、過敏症(発疹)などである。 | 9 |
| 症状に応じて適切な処置を行う。徐脈はアトロピンで容易に回復する ⁵⁾ 。 | 10 |
| (4) 高齢者 | 11 |
| 高齢者では脳、心臓に動脈硬化が進展しており、循環調節機能が低下しているので過度の血圧上昇をきたしやすい。また腎機能も低下しており副作用が発生しやすい。減量するなどして過度の血圧上昇をきたさないよう注意する。 | 12 13 |
| (5) 妊婦 | 14 |
| 産科麻酔の項参照 | 15 |
| (6) 小児 ^{6,7)} | 16 |
| 小児では、年齢、体重により用量に注意する。小児、乳児では過量投与により、呼吸抑制や昏睡を引き起こす可能性がある ⁸⁾ 。 | 17 |
| 5) 参考文献 | 19 |
| 1) Offermeier J, Dreyer AC : A comparison of the effects of noradrenaline, adrenaline and some phenylephrine derivatives on alpha-, beta1-and beta2-adrenergic receptors. S Afr Med J 1971 ; 45 : 265-267 (動物実験) | 20 21 |
| 2) Coleman AJ, Leary WP, Asmal AC : The cardiovascular effects of etilefrine. Eur J Clin Pharmacol 1975 ; 8 : 41-45 | 22 |
| 3) Effortil summary of product characteristics : Date of revision 11th June 2008 : Repubblica Italiana | 23 |
| 4) Hengstmann JH, Weyand U, Dengler HJ : The physiological disposition of etilefrine in man. Eur J Clin Pharmacol 1975 ; 9 : 179-187 | 24 |
| 5) 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 : 医薬品インタビューフォーム エホチール注射液, 2007 | 25 |
| 6) 浅井利夫 : 小児の薬 昇圧薬 Etilefrine hydrochloride. 小児科診療. 1998 ; 61 : 229 | 26 |
| 7) 天野 曄 監修 : 小児用医薬品集 -Pediatric Medicine-. 薬事日報社, 2001, pp748 | 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 |

エフェドリン塩酸塩 ephedrine hydrochloride (別名:塩酸エフェドリン)

●IX 産科麻酔薬の「エフェドリン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序

化学構造にカテコール核を含まない交感神経系作動性アミンで、 α および β アドレナリン受容体刺激作用がある。作用機序は受容体への直接作用、交感神経の節後神経終末に存在するシナプス小胞に取り込まれ、神経終末からノルアドレナリンの遊離を増強させることによる間接作用も有している¹⁾。また、モノアミンオキシダーゼを抑制する作用もある。短時間の頻回投与により、小胞内のノルアドレナリンが枯渇することや、継続的なアドレナリン受容体刺激により、作用が減弱するタキフィラキシーが生じることが特徴である。アドレナリンに類似した心血管系に対する作用を有する。

(2) 薬効

① 心血管系に対する作用

心血管系に対する作用は、心拍数と心拍出量の増加である。血管収縮作用は α_1 作用と β_2 作用のバランスにて生じ、受容体の分布状態など血管の特性に依存して、通常その変化は一定ではない。

血圧は通常上昇して、特に収縮期血圧の上昇が著明である。麻酔に伴う血圧・心拍数低下時に使用すると、フェニレフリンと比較して心拍数と心拍出量が維持され^{3,4)}、脳血流量が増加する⁵⁾。一方で、心筋の刺激性が亢進して不整脈を誘発する可能性がある。

② 交感神経系の賦活によって、体動に伴う嘔気を軽減するという報告がある⁶⁾。

③ フェンタニルで誘発される咳嗽を抑制するという報告がある⁷⁾。

④ その他

気管支拡張作用、尿道括約筋収縮作用、中枢神経刺激作用を有する。

(3) 薬物動態

① 5～10mgの静注での作用発現には1～2分が必要で、その最大効果は4分程度で生じる。そして効果は約10～15分持続する。筋注では1時間持続する。

② 半減期は3～6時間で、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼで代謝されず、モノアミンオキシダーゼによりわずかに酸化的に脱アミノ化される。

③ 大部分は不変のまま尿中に排泄される。エフェドリン塩酸塩を25mg(遊離塩基換算)静注した1例では、未変化体エフェドリンの尿中(pH4.5～5.5)排泄速度において、明確な2相性の減少が認められた。

2) 適応

注射剤では次の(1)、(3)、(4)が保険適応となる。

(1) 麻酔時の血圧降下

脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔および全身麻酔中の血圧低下あるいは周術期の低血圧時に静注する。血圧を上昇させる目的に使用する場合、その欠点は頻脈、不整脈、効果発現までにやや時間が必要、効果が持続することで、虚血性心疾患のリスク患者などへの投与は注意が必要である。

(2) 周術期の血管迷走神経反射

高度の徐脈、低血圧をきたすため、エフェドリンの投与が推奨される⁸⁾。しかし一方で、迷走神経反射が亢進している状態でエフェドリンを投与することで冠攣縮が起こりやすくなる可能性も指摘されており、注意が必要である⁹⁾。

(3) 次の疾患に伴う咳嗽

気管支喘息、喘息性(様)気管支炎、感冒、急性気管支炎、慢性気管支炎、肺結核、上気道炎(咽喉頭炎、鼻カタル)

(4) 鼻粘膜の充血、腫脹

3) 使用法

(1) 注射剤

低血圧の治療には、非経口的に投与し、反応をみながら調節する。

① 静注では1回に4～8mgを緩徐に投与する(適宜増減)。1アンプル(40mg/1mL)を生食7～9mLにて希釈して、4～5mg/1mLの溶液として適宜1～2mL静注する。静注する場合には、血圧の異常上昇をきたさないよう慎重に投与すること。

② 筋注、皮下注では1回に20～40mgを使用する(適宜増減)。

(2) 経口剤

経口剤には、錠剤、散剤があり、1回12.5～25mg、1日1～3回投与する(適宜増減)。

| | |
|---|----|
| 4) 注意点 | 1 |
| (1) 基本的注意点 | 2 |
| ①用法・用量どおりに使用しても効果が認められない場合には、本薬が適当でないと考えられるので中止する。血圧を上昇させる目的で使用する場合、三環系抗うつ薬服用など節後神経終末に存在するノルアドレナリンが枯渇している状態では効果が減弱する可能性がある。 | 3 |
| ②麻酔時の血圧降下に対する治療において、麻酔以外の原因が関与していることが考えられる場合には、その原因に対する治療を優先する。 | 4 |
| ③麻酔時の血圧降下に対する予防を目的とした本薬の投与は推奨できない。 | 5 |
| ④麻酔時の血圧降下に使用する場合は、心拍数、心電図の連続監視下で、頻回に血圧を測定しながら投与する。 | 6 |
| ⑤過度に使用を続けた場合、不整脈、場合によっては心停止を起こすことがあり、特に注射ではその傾向が強いので使用が過度にならないように注意する。 | 7 |
| ⑥併用注意 | 8 |
| 相互作用として次の点に注意する。 | 9 |
| a) キサンチン誘導体(テオフィリンなど)、ステロイド薬、利尿薬の併用で血清カリウム低下作用が増強される。 | 10 |
| b) オキシトシンとの併用で血圧上昇作用が増強される。 | 11 |
| c) ジギタリス製剤と併用で不整脈が誘発されることがある。 | 12 |
| (2) 慎重投与 | 13 |
| ①カテコラミン(アドレナリン、イソプレナリン、ドパミンなど)を投与中の患者 | 14 |
| 交感神経刺激作用が増強され不整脈、心停止を起こすことがある。 | 15 |
| ②心室細動、心室頻拍、冠攣縮またはその既往のある患者 | 16 |
| 症状が悪化または再発することがある。 | 17 |
| ③甲状腺機能亢進症の患者 | 18 |
| 甲状腺機能亢進症の悪化することがある。 | 19 |
| ④高血圧症の患者 | 20 |
| 血圧上昇作用がある。 | 21 |
| ⑤心疾患のある患者 | 22 |
| 心刺激作用がある。 | 23 |
| ⑥糖尿病の患者 | 24 |
| 血糖が上昇することがある。 | 25 |
| ⑦緑内障の患者 | 26 |
| 眼圧が上昇することがある。 | 27 |
| ⑧前立腺肥大症の患者 | 28 |
| 排尿障害が悪化することがある。 | 29 |
| (3) 副作用 | 30 |
| ①精神神経系 | 31 |
| 長期連用により不安、幻覚、妄想を伴う精神症状が出現した場合には中止する。その他、頭痛、振戦、不眠、眩暈、発汗、神経過敏、脱力感が出現することがある。 | 32 |
| ②消化器系 | 33 |
| 嘔気、嘔吐、食欲不振が生じることがある。 | 34 |
| ③過敏症 | 35 |
| 発疹が出現した場合には中止する。 | 36 |
| (4) 高齢者 | 37 |
| 昇圧薬として使用する際には、エフェドリンは血管収縮作用が弱く、強心作用が強く出現するので、頻脈、不整脈、冠攣縮が出現することがあり、適応には十分注意する。また、生理機能が低下しているため、減量を考慮する。 | 38 |
| (5) 小児 | 39 |
| 小児に投与する場合には、経過の観察を十分に行う。 | 40 |
| 5) 参考文献 | 41 |
| 1) Kobayashi S, Endou M, Sakuraya F, et al : The sympathomimetic actions of l-ephedrine and d-pseudoephedrine : Direct receptor activation or norepinephrine release? Anesth Analg 2003 ; 97 : 1239-1245 (動物実験) | 42 |
| 2) Liles JT, Dabisch PA, Hude KE, et al : Pressor responses to ephedrine are mediated by a direct mechanism in the rat. J Pharmacol | 43 |

| | |
|--|----|
| Exp Ther 2006 ; 316 : 95-105 (動物実験) | 1 |
| 3) Žunić M, Krčevski Škvarč N, Kamenik M. The influence of the infusion of ephedrine and phenylephrine on the hemodynamic stability after subarachnoid anesthesia in senior adults - a controlled randomized trial. BMC anesthesiology. 2019 ; 19(1) : 207 | 2 |
| 4) Mon W, Stewart A, Fernando R, et al. Cardiac output changes with phenylephrine and ephedrine infusions during spinal anesthesia for cesarean section: A randomized, double-blind trial. Journal of clinical anesthesia. 2017 ; 37 : 43-8 | 3 |
| 4) Mon W, Stewart A, Fernando R, et al. Cardiac output changes with phenylephrine and ephedrine infusions during spinal anesthesia for cesarean section: A randomized, double-blind trial. Journal of clinical anesthesia. 2017 ; 37 : 43-8 | 4 |
| 5) Koch KU, Mikkelsen IK, Aanerud J, et al. Ephedrine versus Phenylephrine Effect on Cerebral Blood Flow and Oxygen Consumption in Anesthetized Brain Tumor Patients: A Randomized Clinical Trial. Anesthesiology. 2020 ; 133(2) : 304-17 | 5 |
| 5) Koch KU, Mikkelsen IK, Aanerud J, et al. Ephedrine versus Phenylephrine Effect on Cerebral Blood Flow and Oxygen Consumption in Anesthetized Brain Tumor Patients: A Randomized Clinical Trial. Anesthesiology. 2020 ; 133(2) : 304-17 | 6 |
| 6) Rothenberg DM, Parnass SM, Litwack K, et al : Efficacy of ephedrine in the prevention of postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg 1991 ; 72 : 58-61 | 7 |
| 6) Rothenberg DM, Parnass SM, Litwack K, et al : Efficacy of ephedrine in the prevention of postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg 1991 ; 72 : 58-61 | 8 |
| 7) Lin C-S, Sun W-Z, Chan W-H, et al : Intravenous lidocaine and ephedrine, but not propofol, suppress fentanyl-induced cough. Can J Anesth 2004 ; 51 : 654-659 | 9 |
| 7) Lin C-S, Sun W-Z, Chan W-H, et al : Intravenous lidocaine and ephedrine, but not propofol, suppress fentanyl-induced cough. Can J Anesth 2004 ; 51 : 654-659 | 10 |
| 8) Kinsella SM, Tuckey JP : Perioperative bradycardia and asystole : relationship to vasovagal syncope and the Bezold-Jarisch reflex. Br J Anaesth 2001 ; 86 : 859-868 | 11 |
| 8) Kinsella SM, Tuckey JP : Perioperative bradycardia and asystole : relationship to vasovagal syncope and the Bezold-Jarisch reflex. Br J Anaesth 2001 ; 86 : 859-868 | 12 |
| 9) Wahl A, Eberli FR, Thomson DA, et al : Coronary artery spasm and non-Q-wave myocardial infarction following intravenous ephedrine in two healthy women under spinal anaesthesia. Br J Anaesth 2002 ; 89 : 519-523 (症例報告) | 13 |
| 9) Wahl A, Eberli FR, Thomson DA, et al : Coronary artery spasm and non-Q-wave myocardial infarction following intravenous ephedrine in two healthy women under spinal anaesthesia. Br J Anaesth 2002 ; 89 : 519-523 (症例報告) | 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 |

オルプリノン塩酸塩水和物 olprinone hydrochloride hydrate

(別名:塩酸オルプリノン)

1) 薬理作用

(1) 作用機序

細胞内でcAMPを分解する酵素であるホスホジエステラーゼⅢ(PDEⅢ)を選択的に阻害することにより、 β 受容体を介さずに細胞内cAMPを増加させる。その結果、心臓では最終的に細胞内Ca²⁺濃度を上昇させて心収縮力増強を示し、一方、血管では細胞内Ca²⁺濃度を低下させることにより血管拡張を示す。

(2) 薬効

①心収縮力増強作用

モルモットおよびイス摘出心筋の収縮力を濃度依存的に増強する。麻酔イスを用いた研究では強心作用はより高濃度から明らかになり、用量反応曲線の勾配が急峻であると報告されている¹⁾。臨床研究でもその強心作用(心係数の増加)は用量依存的であり、高用量(0.3 μ g/kg/min)でより顕著になることが示されている²⁾。

②血管拡張作用

麻酔イスを用いた研究では低濃度から用量依存的に血管拡張作用が増強する¹⁾。人工心肺離脱時の研究では、同じPDEⅢ阻害薬のミルリノンと比べてオルプリノンが血管拡張作用が強いとされている³⁾。

③腹腔内臓器の血流増加作用

開心術後の患者を対象にした研究で、心係数増加率を上回る腹腔内臓器血流増加作用を示すことが報告されている⁴⁾。

④抗炎症作用

動物を用いた敗血症モデルや、心臓手術周術期における研究で抗炎症作用が認められたとの報告^{5,6)}がある。

⑤気管支拡張作用

動物を用いた研究における気管支拡張作用の報告や、喘息患者を対象とした研究で、むしろアミノフィリンよりも強い気管支拡張作用を有するとの報告⁷⁾などがある。

(3) 薬物動態

①健康成人で、静注後の血漿中からの未変化体の消失は2相性を示し、 α 相7.0分、 β 相57分である。急性心不全患者では消失半減期は約1.5時間に延長するため、急性心不全患者などでは投与量に注意する必要がある。なお、消失半減期の延長は血中クレアチニン値と正の相関が認められる。

②排泄部位はおもに尿中で、投与後48時間までに投与量の70~80%が未変化体として尿中に排泄され、代謝物のグルクロン酸抱合体は約5%である。最低有効血中濃度は20ng/mLで、蛋白結合率は81%である。

2) 適応

オルプリノンなどのPDEⅢ阻害薬が最もよい適応となる病態は、その薬効から考えると左室収縮能低下がある心不全で、血管内容量負荷所見があり、血圧がある程度保たれている場合である。以下のような病態が適応と考えられている。

(1) 急性心不全

本邦の急性心不全ガイドライン(JCS2017年改訂版)⁸⁾では、非虚血性のポンプ失調と肺うっ血に対する投与(推奨クラスⅡa)、虚血性のポンプ失調と肺うっ血に対する投与(推奨クラスⅡb)、心拍出量の高度低下に対してのドブタミンとの併用投与(推奨クラスⅡb)とされている。末梢血管抵抗高値の症例にはPDEⅢ阻害薬の投与あるいはドブタミンとの併用が有用とされている。

(2) β 遮断薬服用中の慢性心不全増悪症例

β 遮断薬服用中の左室収縮能低下患者が非代償性心不全に陥った場合、ドブタミンよりも優れた心拍量増加と肺毛細血管圧低下作用を発揮する⁹⁾。

(3) 心原性ショックに対してカテコラミンと併用する場合

心原性ショックの場合はドパミンやドブタミン、確実な昇圧にノルアドレナリンの投与が推奨されているが、カテコラミン投与でも効果が低い低心拍量の症例や両心不全の症例、 β 遮断薬服用中の患者ではPDE-Ⅲ阻害薬の併用を検討する^{8,9)}。

(4) 開心術における人工心肺離脱時の循環補助¹⁰⁾

3) 用法

一般的な用法は、成人に対して本薬をそのまま、または生理食塩液、ブドウ糖液などで希釈し、10 μ g/kgを5分かけて緩徐に静注し、必要に応じて引き続き0.1~0.3 μ g/kg/minで持続静注する。なお、持続投与量は病態に応じて適宜増減し、必要がある場合は0.4 μ g/kg/minまで増量できる。最近の報告では、初期ローディングによる血圧低下を避けるために、最初から維持量で投与する方法や、初期ローディング量を減量して投与することも推奨されている。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ① 重篤な頻脈性不整脈のある患者、あるいは冠動脈疾患のある患者では、症状を増悪させることがあるので慎重に投与する。
- ② 腎排泄が主体なので、腎機能が低下している患者では、消失半減期が延長して効果が増強、遷延する可能性がある。低用量投与(0.1 μg/kg/min)から開始する。
- ③ 脱水などで血管内容量(循環血液量)が欠乏している状態では、前負荷が減少して過度の低血圧を生じやすい。循環血液量が十分に保たれた状態で投与するのが望ましい。
- ④ 心不全患者の不整脈発生を助長する可能性がある。
- ⑤ 高度の大動脈弁狭窄。僧帽弁狭窄がある患者では改善がみられない可能性がある。過度の血圧低下を招くことがあり、弁狭窄症例では慎重に投与する。
- ⑥ 投与中は、血圧、心拍数、心電図、尿量、体液および電解質、また可能な限り肺動脈楔入圧、心拍出量および血液ガス等、患者の状態を観察しながら行う。
- ⑦ 半減期が長いので、中止後も数時間にわたり効果が持続する可能性がある(副作用が出現した場合に遷延する傾向がある)。
- ⑧ 投与開始後、120分間で臨床症状の改善がみられない場合は、他の療法に切り替えることが望ましい(通常、初期ローディングを行った場合には10～30分以内に、初期ローディングをしなかった場合でも30～60分以内に効果が認められる)。
- ⑨ 必要な期間だけ投与して、臨床症状が改善して、患者の状態が安定したら早期に離脱する。なお、1日の総投与量は0.6mg/kg(0.4μg/kg/minで24時間投与した場合に相当)を超えないようにする。
- ⑩ 希釈して用いる場合には通常、生理食塩液、ブドウ糖液等を用いる。
- ⑪ 次の注射剤と配合変化を起こすことが確認されているので混合しない。
カンレノ酸カリウム注射剤、ウロキナーゼ注射剤、フロモキシセナトリウム注射剤。
- ⑫ 遺伝性果糖不耐症の患者では、本剤の添加剤D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全が誘発されるおそれがある。

(2) 禁忌

- ① 肥大型心筋症の患者(左室流出路狭窄を増悪させることがある)
- ② 妊婦または妊娠している可能性のある婦人

(3) 副作用

- ① 血圧低下(0.1～5%未満)
オルプリノンはミルリノンに比べて血圧低下作用が強い。
- ② 心室細動、心室頻拍(torsades de pointesを含む)(0.1～5%未満)
- ③ 腎機能障害(0.1～5%未満)
- ④ 頻脈、上室性または心室性期外収縮等の不整脈(0.1～5%未満)
- ⑤ 血小板減少(0.1～5%未満)
オルプリノンはミルリノンに比べて血小板減少作用は弱い。
- ⑥ 白血球増多、白血球減少、貧血(0.1～5%未満)
- ⑦ 嘔吐(0.1～5%未満)
- ⑧ 低酸素血(0.1%未満)
血管拡張作用により肺内シャントが増加し、PaO₂の低下をきたすことがある。

(4) 高齢者

- ① 肝、腎機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいと考えられるので、血圧をはじめとした一般的な血行動態関連指標のみでなく、可能な限り肺動脈楔入圧、心拍出量および血液ガス等をモニターし、患者の状態を十分に観察しながら、持続静注は0.1 μg/kg/minの少量投与から開始する。
- ② 初期ローディングを行わないか、あるいはローディングを行う場合でも減量することが望ましい。

(5) 妊婦

- ① 妊婦または妊娠している可能性のある婦人では禁忌とされている。
- ② ラットで胎児体重の増加抑制、化骨遅延が報告されている。
- ③ ラットで乳汁中への移行が認められているので本剤投与中は授乳を避ける。

(6) 小児

- ① 小児に対する安全性や効果は完全には確立されていない。
- ② しかし近年、小児循環器領域へのPDEⅢ阻害薬の応用が試みられるようになり、特に小児心臓手術の周術期管理において有用性が報告されている^{11,12)}。それらの報告によると、体重あたりの投与量や投与方法は成人の場合と同様に考えてよいと思われる。

| | |
|---|--|
| 5) 参考文献 | 1 |
| 1) 藤島和幸, 山本彰彦, 蜂須貢, 他: 麻酔犬腎血流量および心機能に対するアムリノン, ミルリノンおよびオルプリノンの作用比較. 日薬理誌 1998; 112: 371-380 (動物実験) | 2 3 |
| 2) 木全心一, 笠貫宏, 広沢弘七郎, 他: 急性心不全に対するE-1020(塩酸ロプリノン)注射剤の臨床評価(2)一点滴静注時の至適投与量の検討. 臨床と研究 1992; 69: 3984-3996 | 4 5 |
| 3) 謝慶一, 下川充, 石丸佳奈, 他: 弁疾患開心術人工心肺離脱時のアムリノン, ミルリノン, オルプリノン投与の相違. 麻酔 2000; 49: 981-986 | 6 7 |
| 4) Iribe G, Yamada H, Matsunaga A, et al: Effects of phosphodiesterase III inhibitors olprinone, milrinone, and amrinone on hepatosplanchnic oxygen metabolism. Crit Care Med 2000; 28: 743-748 | 8 9 |
| 5) 奥田健太郎, 工藤治彦, 大石一成, 他: 心臓手術患者における塩酸オルプリノン投与時のIL-6, IL-10の経時的変化について. 麻酔 1997; 46: 1580-1584 | 10 11 |
| 6) Yamaura K, Akiyoshi K, Irita K, et al: Effects of olprinone, a new phosphodiesterase inhibitor, on gastric intramucosal acidosis and systemic inflammatory responses following hypothermic cardiopulmonary bypass. Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45: 427-434 | 12 13 |
| 7) Myou S, Fujimura M, Kamio Y, et al: Bronchodilator effects of intravenous olprinone, a phosphodiesterase 3 inhibitor, with and without aminophylline in asthmatic patients. Br Clin Pharmacol 2003; 55: 341-346 | 14 15 |
| 8) 筒井裕之, 他: 急性・慢性心不全治療ガイドライン(2017年改訂). (http://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/06/JCS2017_tsutsui_h.pdf) | 16 17 |
| 9) 木村一雄, 他: 急性冠症候群ガイドライン(2018年改訂版). (http://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2018_kimura.pdf.pdf) | 18 19 |
| 10) 新井丈郎, 奥田泰久: 開心術周術期管理におけるオルプリノンの役割. 臨床麻酔 2008; 32: 855-864 | 20 |
| 11) Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, et al: Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. Circulation 2003; 107: 996-1002 | 21 22 |
| 12) 岡本浩嗣: 小児循環器領域へのPDEⅢ阻害薬・オルプリノンの応用. 臨床麻酔 2006; 30: 1125-1130 | 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 |

コルホルシンドロパート塩酸塩 colforsin daropate hydrochloride

(別名:塩酸コルホルシンドロパート)

1) 薬理作用

(1) 作用機序

β 受容体を介さずにcAMP合成酵素であるアデニル酸シクラーゼを活性化し、心筋収縮力増強作用と気管および血管平滑筋弛緩作用を示す。

(2) 薬効

陽性変力作用および血管拡張作用

①心機能改善効果は心収縮性および左室弛緩性の改善ならびに前負荷および後負荷軽減作用が関与する¹⁾。

②モルモットおよびイヌの摘出心筋において、濃度依存的な陽性変力作用を示した²⁾。 β 受容体脱感作ラット心臓標本において陽性変力作用は減弱しなかった³⁾。

③イヌの摘出血管標本において、濃度依存的な弛緩作用を示した。また、ウサギ摘出血管標本において、大腿動脈および静脈で同程度の収縮抑制作用を示した⁴⁾。

④麻酔イヌにおいて、用量依存的に心収縮力、心拍出量、心拍数、冠血流量及び大腿動脈血流量を増加させ、血圧、肺動脈圧及び全末梢血管抵抗を低下させた。

(3) 薬物動態

①主要代謝部位は肝臓で、本薬のN-脱メチル化および水酸化反応に関与する代謝酵素はCYP3Aである。

②健康成人男子に静脈内持続投与(0.0125~0.8 μ g/kg/min、1時間)投与したときの24時間後までの未変化体の尿中排泄率は10.8~17.8%であった。(参考)ラットにおいて、主要排泄経路は胆汁を介した分排泄(90.2%)であり、また腸管循環が示唆された。

2) 適応

急性心不全や心臓手術の人工心肺離脱時等の心機能が抑制された状態で他の薬物を投与しても効果が不十分な場合

(1) 急性心不全

心拍出量増加、前負荷および後負荷軽減作用により心機能を改善する⁵⁾。

(2) 慢性心不全の急性増悪時

慢性心不全は β 受容体脱感作状態であり、その急性増悪時の心機能改善に効果的である^{3,6)}。

(3) 心臓手術

①人工心肺離脱時

開心術での人工心肺離脱時は心筋収縮力が抑制された状態であり薬物補助が必要となる場合が多く、通常のカテコラミンを投与しさらに薬物補助が必要な場合に有効である⁷⁾。

②Off pump CABGの冠動脈吻合時

Off pump CABGの冠動脈吻合時、阻血および脱転などの非生理的な位置での心臓の固定により心筋収縮力が抑制された状態であり薬物補助が必要となった場合に有効である⁸⁾。

3) 用法

本剤を生理食塩液等で溶解し、コルホルシンドロパート塩酸塩として0.05 μ g/kg/minで単回投与をすることなく、持続静注する。

(1) 通常投与法

投与方法として0.5 μ g/kg/minで持続静注を開始し、心拍数の10~20%の増加を指標とした場合、投与量を1/10に減量し0.05~0.125 μ g/kg/minまで減量を繰り返すことにより、心拍数の増加を抑制することができ、効果が期待できるとされている⁹⁾。

(2) 低用量投与法

血圧低下や心拍数増加が危惧される場合、0.05 μ g/kg/minで持続静注を開始し、効果があらわれない場合、倍量ずつ増加させていく方法も有効である^{8,10)}。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①本薬は他の薬物を投与しても効果が不十分な場合に適応する。

②アデニル酸シクラーゼを活性化に伴う各種ホルモン作用の発現に注意する。

③投与前に体液減少および電解質是正、呼吸管理等の必要な処置を行うこと。

④投与中は血圧、心拍数、心電図、尿量、体液および電解質、また可能な限り肺動脈楔入圧、心拍出量および血液ガス等患者の状態を

十分観察すること。

⑤投与中に過度の心拍数増加、血圧低下があらわれた場合、過量投与の可能性があるので、減量または中止などの適切な処置を行うこと。

⑥投与によっても期待される改善が認められない場合は投与を中止し、他の薬物への変更など適切な処置を行うこと。

⑦投与前より心房細動等不整脈のある患者では動悸、頻脈、不整脈の発現が強まる可能性があるので注意すること。

⑧慎重投与を要する患者

a) 重篤な頻脈性不整脈、重篤な冠動脈疾患

増悪の可能性はある。

b) 大動脈弁狭窄、僧帽弁狭窄、腎機能障害

副作用の発現率が高くなる可能性がある。

c) 重篤な肝機能障害

血中濃度上昇の可能性はある。

d) 著しく血圧の低い患者

さらに低下の可能性があるので。

e) 高齢者

f) 妊婦

⑨相互作用

カテコラミン系の強心薬(ドパミン塩酸塩、ドブタミン塩酸塩等)、PDE阻害薬(ミリリノン、オルプリノン)、cAMP製剤および利尿薬との併用は心室性期外収縮等の不整脈を助長させることがある。

(2) 禁忌

①肥大型閉塞性心筋症患者

流出路狭窄が悪化の可能性はある。

②高度の大動脈弁狭窄および僧帽弁狭窄症患者

血圧低下、肺動脈圧、肺動脈楔入圧上昇による状態悪化の可能性はある。

(3) 副作用

本薬の再審査申請時の副作用および臨床検査値異常の発現率は21.4%で、おもなものは心室性頻拍4.9%、LDH上昇3.54%、AST上昇2.7%、心房細動2.0%等であった。

(4) 高齢者

一般的に高齢者では肝・腎機能が低下している場合が多く、動悸・頻脈、不整脈等の副作用が発現しやすいため、十分に観察して慎重に投与する。

(5) 妊産婦

妊婦または妊娠の可能性のある患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ投与する。投与中は授乳は避ける。

(6) 小児

使用経験が少ないため小児に対しての安全性は確立していない。

5) 参考文献

- 1) 森益規, 竹内素志, 高岡秀幸, 他: NKH477の左室収縮不全患者に対する心収縮性, 心室動脈整合および機械的エネルギーに及ぼす影響. 臨床と研究 1995; 72: 1004-1010
- 2) 細野誠, 神戸悦子, 野口満枝, 他: 新しいフォルスコリン誘導体NKH477の摘出心筋に対する作用. 薬理と臨床 1996; 6: 1061-1072 (動物実験)
- 3) 石塚修, 藤田晃, 神戸悦子, 他: β 受容体脱感作ラット心臓標本における新規フォルスコリン誘導体NKH477の有効性. 日薬理誌 1996; 108: 23-30 (動物実験)
- 4) 姫田美穂子, 坂下裕佳, 藤田晃, 他: 新規フォルスコリン誘導体NKH477の摘出ラット大動脈, イス各種動脈およびウサギ大腿動静脈における血管拡張作用の特徴. 薬理と治療 1998; 5: 775-785 (動物実験)
- 5) 川名正敏, 細田瑛一, 高野照夫, 他: NKH477の急性心不全に対する臨床的有用性の検討—長時間静脈内持続投与による多施設オープン試験—. 臨床と研究 1995; 72: 185-205
- 6) 細野誠: 新しい急性心不全治療薬コルホルシンドロパートの心血管作用. 日薬理誌 1999; 114: 83-88
- 7) 謝慶一, 諸岡威, 下田孝司, 他: 開心術患者の人工心肺離脱時の塩酸コルホルシンドロパート(アデール注)の有用性—ミリリノンとの比較—. 麻酔 2001; 50: 7-11
- 8) 謝慶一, 沖田寿一, 藤原亜紀, 他: off pump CABGに対する低用量塩酸コルホルシンドロパート(アデール注)の有用性. 麻酔 2004; 53: 1386-1390

| | |
|--|----|
| 9) 今野述, 並木淳郎, 宮田彰, 他: 急性心不全に対する水溶性フォルスコリン誘導体NKH477の投与方法と有効性. 臨床と研究 | 1 |
| 1999; 6: 415-419 | 2 |
| 10) 渡辺慎太郎, 竹谷善雄, 渡辺康志, 他: 塩酸コルホルシンダロパート(アデール注)少量併用投与により著明な改善を認めた難治性心不全 | 3 |
| の2例. 呼と循 1999; 47: 1173-1177 (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 |

ジゴキシン digoxin

1) 薬理作用

(1) 作用機序

心筋細胞に対する直接作用と自律神経を介する間接作用とがある。心筋細胞に対する作用機序は酵素であるナトリウム・カリウムATPaseの抑制である。ナトリウム・カリウムATPaseの抑制により、細胞内ナトリウムの濃度が上昇し、引き続いてナトリウム・カルシウム交換機能が亢進する。その結果細胞内カルシウム濃度が上昇し、心筋の収縮力が高まる。自律神経を介する効果は、洞房および房室結節に対する迷走神経刺激様症状と圧受容器への刺激とがある。圧受容体の刺激により抑制性求心性線維およびレニン・アンギオテンシン系の活動を抑制する。

(2) 薬効

次の薬効がある。

①心筋収縮力の増強

②交感神経およびレニン・アンギオテンシン系の抑制

③心拍数を減少させ、房室結節での刺激伝導速度の低下

心不全に対する効果は、陽性変力作用と神経内分泌不活性化作用による。上室性不整脈に対する効果は、迷走神経刺激様症状による。血中濃度の上昇に伴い、中枢神経系からの交感神経刺激が増加し、ジギタリス中毒の重要な因子となる¹⁾。

(3) 薬物動態

経口投与後の消化管からの吸収は製剤により40～90%と大きな変動がある。経口投与後の血中濃度は2～3時間に最高となり、最大効果は4～6時間後に発現する。静注では15～30分で作用発現し、最大効果は1～2時間後である。血中では約25%が蛋白と結合している。平衡時点では心筋内濃度は血中濃度の15～30倍に達している。大部分が未変化体で腎臓から排泄される。糸球体での濾過と尿管管での分泌との両方である。消失相半減期は平均1.6日で腎機能に強く依存している。クレアチニンクリアランスの低下と維持量を投与して得られている本薬の血中濃度との間には高い相関がある。

2) 適応

(1) 次の疾患に基づく鬱血性心不全(肺水腫、心臓喘息等を含む)

先天性心疾患、弁膜疾患、高血圧症、虚血性心疾患(心筋梗塞、狭心症等)、肺性心(肺血栓・塞栓症、肺気腫、肺線維症等によるもの)、その他の心疾患(心膜炎・心筋疾患等)、腎疾患、甲状腺機能亢進・低下症

(2) 心房細動・粗動による頻脈

心拍数の制御には有用であるが、近年、心房細動の患者において本剤は死亡率が増加させると報告されている²⁾。

(3) 発作性上室性頻拍

(4) 手術、急性熱性疾患、出産、ショック、急性中毒における心不全および各種頻脈の予防と治療³⁻⁶⁾

3) 用法

(1) 成人

内服と静注とがある。

①内服の場合

a) 維持療法

緊急性がなければ、最初から維持量として1日1回0.25～0.5mgを連日投与する。約1週間で血中濃度は平衡状態に達する。

b) 急速飽和療法

緊急の場合、まず0.5～1.0mgを服用し、以後6～8時間ごとに0.5mgずつ、十分効果があらわれるまで服用する。

②静注の場合

a) 維持療法

緊急性がなければ、1日0.2～0.3mgを連日投与する。

b) 急速飽和療法

緊急の場合は、初回0.4～0.6mg、以後0.2～0.4mgを2～4時間ごとに十分効果があらわれるまで静注する。

c) 比較的急速飽和法

1日0.4～0.6mgを静注し、十分効果があらわれるまで2～4日間続ける方法もある。

(2) 小児

①急速飽和法

新生児、未熟児へは1日0.03～0.05mg/kgを3～4回に分けて静注する。2歳以下では1日0.04～0.06mg/kgを3～4回に分けて静注する。
2歳以上の場合は1日0.02～0.04mg/kgを3～4回に分けて静注する。通常は、2日で飽和し、以後維持量とする。

②維持療法

飽和量の1/4量を静注する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

急速ないし比較的急速飽和療法は過量になりやすいので、緊急性がない患者には治療開始初期から維持療法による投与を考慮する。投与時には観察を十分に行い、過去2～3週間以内にジギタリス製剤またはその他の強心配糖体が投与されているか否かを確認し、慎重に投与量を決定する。頻脈性不整脈に使用する場合には、不整脈の原因がジギタリス中毒による可能性もあるので、ジギタリス製剤の内服の有無、前医での投与の有無の確認は重要である。

至適投与量は個人差があるので、少量から投与を開始し、投与量を調節する⁷⁾。半減期が長いジゴキシシンは中毒症状発現時の対応が難しいので、最近では血中濃度が迅速に測定できるジゴキシシンを腎機能低下例にも使用する傾向にある。心不全の基礎疾患が肥大型心筋症(特に閉塞性)、WPW症候群など副伝導路のあるものでは原則禁忌である。ジギタリス中毒の早期発見には血中濃度の測定が有用である。本薬の治療域血中濃度は1.0～2.0ng/mLとされているが、最近では予後改善の観点から心不全の治療域として0.8～1.2ng/mLの低濃度が勧められている。

(2) 禁忌

①禁忌となる疾患

房室・洞房ブロック、ジギタリス中毒、閉塞性心筋疾患

②慎重投与となる疾患

急性心筋梗塞、心室性期外収縮、心膜炎、肺性心、WPW症候群、甲状腺機能亢進・低下症

③電解質異常(低カリウム血症、低マグネシウム血症および高カルシウム血症)は本薬の効果を増強するので注意する。

④併用禁忌・注意

カルシウム注射剤、スキサメトニウムは併用によりジゴキシシンの毒性や重篤な不整脈が出現する可能性があるため原則併用禁忌である。ベラパミル、ジルチアゼム、キニジンなどは本薬の血中濃度を上昇させるので注意する。

⑤血液透析患者では排泄遅延や透析による低カリウム血症が生じる可能性があるため慎重投与が望まれる。

(3) 副作用

①過量投与による中毒の初期症状として消化器、眼、精神神経系症状があらわれる。

②次のような中毒症状があらわれたら減量または休薬し、少量より再投与することが望ましい

消化器症状(食欲不振、嘔気・嘔吐、下痢等)、眼症状(光がないのにちらちら見える、黄視、緑視、複視等)、精神神経症状(眩暈、頭痛、失見当識、錯乱等)、過敏症(発疹、蕁麻疹、紫斑、浮腫等)、その他の初期症状として女性化乳房、筋力低下

③臨床的に重大な副作用は不整脈で、高度の徐脈、二段脈、多源性心室性期外収縮、発作性心房性頻拍等がある。重篤になれば房室ブロック、心室性頻拍症あるいは心室細動など致命的な不整脈に移行することもまれでない。

④重篤な副作用をきたした場合の処置には次のことがある。

a) 薬物排泄を促進する(ただし内服の場合)

胃内の吸収を防止するために活性炭が有効とされている。

b) 心電図による監視

心電図を監視し、不整脈の発現に注意する。

c) 重篤な不整脈を治療する

徐脈性不整脈およびブロックにはアトロピン等が用いられる。徐脈性不整脈に通常用いられる交感神経刺激薬はジギタリス中毒には用いない。重篤な頻脈性不整脈が頻発するときは塩化カリウム、リドカイン、プロプラノロール等を用いる。

d) 血清電解質を是正する

低カリウム血症に注意し、異常があれば補正する。

e) 腎機能に注意する

腎排泄性であるので腎機能を正常に保つ、血液透析は無効である⁷⁾。

⑤非閉塞性腸管膜虚血(頻度不明)：非閉塞性腸管膜虚血が現れることがあり、腸管壊死に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、激しい腹痛や血便等の症状が現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

高齢者に投与する場合にはジギタリス中毒があらわれやすいので、少量から投与を開始し、血中濃度等を監視するなど、観察を十分に行い、慎重に投与すること。

(5) 妊婦、産婦、授乳婦

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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

小児に投与する場合にはジギタリス中毒があらわれやすいので、少量から投与を開始し、血中濃度や心電図等を監視するなど、観察を十分に行い、慎重に投与すること。

5) 参考文献

- 1) Ooi H, Colucci W : Pharmacological treatment of heart failure. In human JG, Limberd LB (eds) ; Goodman and Gilman's The pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed, New York, McGraw-Hill, 2001, p901
- 2) Lopes RD Rordorf R, De Ferrari GM, et al: Digoxin and mortality in patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2018 ; 36 : 1831-8
- 3) Kulick DL, Rahimtoola SH : Current role of digitalis therapy in patients with congestive heart failure. J Am Med Assoc 1991 ; 265 : 2995-2997
- 4) Reiffel JA : Drug choices in the treatment of atrial fibrillation. Am J Cardiol 2000 ; 85 : 12D-19D
- 5) Tintinalli JE, Krone RL, Ruitz E : Emergency Medicine 3rd ed, New York, McGraw-Hill, 1992, pp121-122
- 6) Elizabeth AM, Andrew EE, Eric BB : Pharmacologic control of ventricular rate : American College of Chest Physicians Guidelines for the Prevention and Management of Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. Chest 2005 ; 128 : 56-60
- 7) Tintinalli JE, Krone RL, Ruitz E : Emergency Medicine 3rd ed, New York, McGraw-Hill, 1992, pp617-619

ジソピラミド disopyramide**ジソピラミドリン酸塩** disopyramide phosphate

1) 薬理作用

(1) 作用機序

Vaughan-Williamsの抗不整脈薬分類でクラス1aに分類される。強いナトリウムチャネルの遮断作用があり、ナトリウムチャネルが開いた状態で結合する活性化チャネル遮断薬である。ナトリウムチャネルの抑制により、心房筋、心室筋、プルキンエ線維に対して活動電位第0相の最大脱分極速度の抑制によって伝導速度を低下させる。活動電位持続時間は延長する¹⁾。ナトリウムチャネルに対する結合・解離の速度は遅い。心筋抑制作用が強い。中等度のカリウムチャネル遮断作用があり、QT延長作用がある。ムスカリン受容体(M2)遮断作用があり、抗コリン作用が発現する。 α, β 受容体に対する作用はない²⁾。

(2) 薬効

①抗不整脈作用

②洞調律の維持

(3) 薬物動態

①徐放錠150mgの単回経口投与では、血中濃度は最大 $1.64 \pm 0.5 \mu\text{g/mL}$ (5.04 ± 0.96 時間後)となり、血漿半減期は 7.77 ± 1.9 時間である。

②カプセル100mgの単回経口投与では、血中濃度は最大 $1.48 \pm 0.39 \mu\text{g/mL}$ (3.25 ± 1.06 時間後)となり、血漿半減期は 6.05 ± 1.63 時間である。

③50mg単回静注時の拡散半減期は 3.78 ± 2.31 分、消失半減期は 4.35 ± 1.15 時間である。有効治療濃度は $1 \sim 3 \mu\text{g/mL}$ である。

④肝ミクロソームCYP3A4により脱イソプロピル化され、主代謝物モノイソプロピルジソピラミド(MIP)を生じる。

⑤おもな排泄経路は腎で、遊離型およびMono-isopropyl disopyramideとして60～70%が尿中に排泄される。

⑥蛋白結合率が変動する(10～60%)ので、血液透析による除去率が変動する¹⁾。

2) 適応

上室性・心室性の不整脈の双方に効果が期待できるが、おもに上室性不整脈に使用されている¹⁾。

(1) 頻脈性不整脈(徐放錠)

(2) 期外収縮(上室性・心室性)(注射)

(3) 発作性上室性頻拍(カプセル、注射)

(4) 発作性心室性頻拍(注射)

(5) 心房細動(カプセル)、発作性心房細動・粗動(注射)

電氣的除細動後の洞調律の維持に本薬の有効性が報告されているが^{4,5)}、有害事象や死亡率が増加するとの報告もある⁴⁾。

なお、海外では血管迷走神経性の失心の予防で、基礎心疾患やQT延長症候群がない若年の活動性失神患者での本薬の有効性が報告されているが^{6,8)}、否定的な報告もある⁹⁾。

従来、本邦および欧米の不整脈に関するガイドラインで、Sicilian Gambitが提唱する薬物分類に基づき、以下の①～④の過程で行う不整脈薬物治療が推奨されてきた²⁾。しかし心臓は様々な細胞で構成されており、ある細胞を詳細に解析しても心臓の電気生理特性の全体像を反映できず、臨床不整脈に対する作用を正確に反映しないことから、近年の不整脈薬物治療ガイドラインでは臨床のエビデンスを重視している³⁾。

①不整脈の機序を決定する。

②受攻因子を同定する。

③標的としての細胞膜レベルのチャネルや受容体を決定する。

④標的に対する薬物をSicilian Gambitの分類表より決定する。

3) 用法

(1) 内服

①徐放錠の場合

1回150mgを1日2回(適宜増減)

②カプセルの場合

1回100mgを1日3回(適宜増減)

(2) 注射

1回50～100mg(1～2mg/kg)を必要に応じてブドウ糖注射液などに溶解し、5分以上かけて緩徐に静注(適宜増減)

| | |
|---|----|
| 4) 注意点 | 1 |
| (1) 禁忌(徐放錠、カプセル、注射) | 2 |
| ①高度の房室・洞房ブロック | 3 |
| ②鬱血性心不全(注射は重篤な鬱血性心不全で禁忌) | 4 |
| ③透析患者を含む重篤な腎機能障害(徐放錠) | 5 |
| ④高度な肝機能障害(徐放錠) | 6 |
| ⑤スバルフロキサシン、モキシフロキサシン塩酸塩、トレミフェンクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩、アミオダロン塩酸塩(注射剤)、 エリグルスタット酒石酸塩またはフィンゴリモド塩酸塩を投与中 | 7 |
| QT延長作用が増強する。 | 8 |
| ⑥閉塞隅角緑内障 | 9 |
| ⑦尿貯留傾向 | 10 |
| ⑧本薬の成分に対し過敏症の既往 | 11 |
| ⑨アミオダロン | 12 |
| アミオダロンの併用により、QT延長作用が相加的に増強し、torsades de pointesを起こすことがある。 | 13 |
| (2) 慎重投与 | 14 |
| ①基礎心疾患(心筋梗塞、弁膜症、心筋症) | 15 |
| ②刺激伝導障害(房室・洞房ブロック) | 16 |
| ③心房粗動 | 17 |
| ④腎機能障害、肝機能障害 | 18 |
| ⑤治療中の糖尿病 | 19 |
| ⑥重症筋無力症 | 20 |
| ⑦血清カリウム低下 | 21 |
| ⑧高齢者(徐放錠、カプセル、注射) | 22 |
| ⑨鬱血性心不全(注射) | 23 |
| (3) 重要な基本的注意 | 24 |
| ①徐放錠、カプセルの投与では、頻回に患者を観察し、脈拍、血圧、心胸郭比、心電図、臨床検査値(肝機能、腎機能、電解質、血液) を定期的に調べる。基礎心疾患(心筋梗塞、弁膜症、心筋症)がある患者は入院させて投与する。 | 25 |
| ②注射剤の投与は、心電図の連続監視ができる場合にのみ使用する。 | 26 |
| (4) 相互作用 | 27 |
| ①本薬の作用増強 | 28 |
| エリスロマイシン、クラリスロマイシンは肝ミクロソームCYP3A4を阻害するため、本薬の代謝が抑制される。 | 29 |
| ②本薬の作用減弱 | 30 |
| フェニトイン、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ含有食品により誘導された肝代謝酵素が本薬の代謝を促進する。 | 31 |
| ③陰性変力作用と変伝導作用が相加的に増強 | 32 |
| β遮断薬(特にアテノロールとの併用では、ジソピラミドのクリアランスが減少する) | 33 |
| ④血糖低下 | 34 |
| 糖尿病薬との併用(ジソピラミドがインスリン分泌を促進する) | 35 |
| (5) 副作用 | 36 |
| ①重大な副作用 | 37 |
| a) 徐放錠、カプセル | 38 |
| 心不全悪化 | 39 |
| b) 徐放錠、カプセル、注射 | 40 |
| 心停止、心室細動、torsades de pointes、心室粗動、心房粗動、房室ブロック、洞停止、失神、低血糖 | 41 |
| c) 注射 | 42 |
| 呼吸停止、心房停止、心室性期外収縮、血圧低下、ショック | 43 |
| ②その他の副作用 | 44 |
| a) 抗コリン作用 | 45 |
| 口渇、便秘、緑内障、高齢者で尿閉(前立腺肥大症) | 46 |
| (6) 高齢者 | 47 |
| 生理機能が低下しており、副作用が出現しやすい。用量および投与間隔に留意し、観察下に投与する。 | 48 |
| (7) 妊産婦、授乳婦 | 49 |
| | 50 |
| | 51 |

妊婦に対する安全性は確立されていない。投与しないことが望ましい。動物で乳汁への移行が報告されている。

(8) 小児

小児に対し使用経験が少なく、安全性は確立されていない。

5) 参考文献

- 1) 上野和行：虚血性心疾患/不整脈/心不全治療薬. 薬局 2007 ; 58 : 95-110
- 2) 阿部純子, 宗像一雄：不整脈治療に関するガイドライン. 救急医学 2008 ; 32 : 1306-1315
- 3) 小野克重, 他：不整脈薬物治療ガイドライン(2020年改訂版). (https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/ICS2020_Ono.pdf)
- 4) McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB, et al : Management of atrial fibrillation : review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. Ann Intern Med 2003 ; 139 : 1018-1033
- 5) Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, et al : Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. A systematic review of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2006 ; 166 : 719-728
- 6) Benditt DG, Fahy GJ, Lurie KG, et al : Pharmacotherapy of neurally mediated syncope. Circulation 1999 ; 100 : 1242-1248
- 7) Milstein S, Buetikofer J, Dunnigan A, et al : Usefulness of disopyramide for prevention of upright tilt-induced hypotensionbradycardia. Am J Cardiol. 1990 ; 65 : 1339-1344
- 8) Sra JS, Jazayeri MR, Avitall B, et al : Comparison of cardiac pacing with drug therapy in the treatment of neurocardiogenic(vasovagal) syncope with bradycardia or asystole. N Eng J Med 1993 ; 328 : 1085-1090
- 9) Morillo C, Leitch JW, Yee R, et al : A placebo-controlled trial of intravenous and oral disopyramide for prevention of neurally mediated syncope induced by head-up tilt. J Am Coll Cardiol. 1993 ; 22 : 1843-1848

シベンゾリンコハク酸塩 cibenzoline succinate

(別名:コハク酸シベンゾリン)

1) 薬理作用

(1) 作用機序

Vaughan-Williamsの抗不整脈分類のI群薬に分類され、心筋細胞のナトリウムチャンネルを遮断する。活動電位持続時間を延長する作用を有し、Ia群に分類される。同じIa群にはプロカインアミドやジソピラミドなどがある。

(2) 薬効

ウサギ、イヌ、モルモット、カエルの各種摘出心筋標本で、Vaughan-Williams分類のクラスI型の作用(心筋活動電位の最大脱分極速度の抑制)を示した¹⁾。なお、活動電位の持続時間の延長および高濃度において内向キカルシウム電流の抑制作用を示した²⁾。また、低酸素によって惹起される心筋活動電位の持続時間の短縮を抑制した⁴⁾。

(3) 薬物動態

①不整脈患者にシベンゾリンコハク酸塩1.4mg/kgを静注すると、血漿中濃度は見かけ上3相性で消失し、最終相の消失半減期は7.0時間であった⁵⁾。高齢者では、若年者に比べてシベンゾリンの血漿中濃度の消失半減期は延長し、AUCは増大し、全身クリアランスは減少した⁶⁾。

②代謝および排泄

健康成人に1.4mg/kgを静注した場合、尿中への未変化体の平均排泄率は65.1%であった⁷⁾。健康成人に153mgを単回経口投与した場合、尿中への排泄率は最初の24時間で投与量の75.4%、6日間で85.7%であった⁸⁾。

2) 適応

頻脈性不整脈

上室性・心室性の発作性頻脈や期外収縮、発作性心房細動・粗動が適応となる。日本循環器学会のガイドライン⁹⁾において本薬は頻脈性不整脈の薬物治療の選択薬であり、特に心房細動の薬理学的除細動や予防薬としては第1選択となっている。心房粗動や発作性上室性頻拍では第2選択となっている。持続性の心室頻拍では、基礎心疾患がない右脚ブロック・左軸偏位型と左脚ブロック・右軸偏位型の心室頻拍の停止目的では第2選択薬となっており、β遮断薬やCa拮抗薬が無効時に用いられる。

3) 使用法

(1) 経口投与

300mg/dayを1日3回に分けて投与する。

(2) 静注

①70mg/アンブルを生食液で希釈し、1.4mg/kgを2～5分かけて投与する。

②基礎心疾患を有する場合や、高齢者、腎機能障害を有する場合は、心停止に至ることがあるため、少量から開始するなど投与量に十分注意する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

基礎心疾患(心筋梗塞、弁膜症、心筋症など)や刺激伝導系障害(房室ブロック、洞房ブロック、脚ブロックなど)を有する患者に対しては慎重に投与する。腎機能障害があると蓄積しやすいため投与量に注意する。特に透析患者では急激に血中濃度が上昇する危険性がある。上記の患者に対しては投与に際しては血圧と心電図のモニターを行い、慎重に観察しながら投与する。

(2) 禁忌

①高度の房室ブロック、高度の洞房ブロックのある患者

心停止を起こすことがある。

②鬱血性心不全のある患者

一般的に心機能抑制作用はそれほど強くないため、心機能軽度低下症例に対しても安全に使用することができるが、心不全患者においては心機能抑制作用と催不整脈作用により、心不全を悪化させることがある。

③透析中の患者

急激な血中濃度上昇により意識障害を伴う低血糖などをきたしやすい。

④閉塞隅角緑内障、尿貯留傾向のある患者

抗コリン作用のため症状を悪化させることがある。

⑤バルデナフィル塩酸塩、モキシフロキサシン塩酸塩、トレミフェンクエン酸塩、フィンゴリモド塩酸塩またはエリグルスタット酒石

| | |
|--|--|
| 酸塩を投与中の患者 | 1 |
| QT 延長を起こすことがある。 | 2 |
| (3) 副作用 | 3 |
| ① 催不整脈作用 | 4 |
| QT延長からのtorsades de pointの心室頻拍を起こすことがある。特に低カリウム血症の場合に催不整脈作用が誘発されやすいため心電図変化に注意し、必要であればカリウムの補充を行う。投与中はQRS幅の延長に注意する。投与前値の50%以上に延長した場合や実測値で0.12秒以上になった場合は減量や投与中止を考慮する。 | 5 6 7 |
| ② 心不全 | 8 |
| 心不全や心原性ショックをきたすことがある。 | 9 |
| ③ 肝障害 | 10 |
| 心機能抑制作用や催不整脈作用に起因する循環不全により重篤な肝障害をきたすことがある。 | 11 |
| ④ 低血糖 | 12 |
| 治療中の糖尿病患者では低血糖があらわれることがあるため、低血糖に注意する。 | 13 |
| ⑤ その他 | 14 |
| 腎機能障害、眼症状(霧視などの視調節障害)、消化器症状(口渇、嘔気、腹痛)、精神神経系障害(頭痛、眩暈、痺れ)など。 | 15 |
| (4) 高齢者 | 16 |
| 高齢者は肝機能、腎機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいため、血圧と心電図のモニター下に少量から投与することが望ましい。 | 17 18 |
| (5) 妊婦 | 19 |
| 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、妊婦に対しては治療上の有益性が危険性を上回ると判断されるときにのみ投与する。 | 20 21 |
| (6) 小児 | 22 |
| 小児に対する安全性は確立していない。 | 23 24 |
| 5) 参考文献 | 25 |
| 1) Klevans L : The Pharmacology of Cibenzoline. Hoffmann-La Roche report (Ro 22-7796), 1980 (動物実験) | 26 |
| 2) Millar JS, Williams EMV : Effects on rabbit nodal, atrial, ventricular and purkinje cell potentials of a new antiarrhythmic drug, cibenzoline, which protects against action potential shortening in hypoxia. Br J Pharmacol 1982 ; 75 : 469-478 (動物実験) | 27 28 |
| 3) Satoh H, Ishii M, Hashimoto K : Effect of cibenzoline, a class I antiarrhythmic drug, on action potential in canine ventricular muscle. Jpn J Pharmacol 1987 ; 44 : 113-119 (動物実験) | 29 30 |
| 4) Holck M, Osterrieder W : Inhibition of the myocardial Ca ²⁺ inward current by the class I antiarrhythmic agent, cibenzoline. Br J Pharmacol 1986 ; 87 : 705-711 (動物実験) | 31 32 |
| 5) 新博次, 飯田恵子, 洪基哲, 他 : 新しい抗不整脈薬 Cibenzoline の電気生理学的効果. 呼吸と循環 1988 ; 36 : 1119-1124 | 33 |
| 6) 坂井誠, 上田慶二 : 高齢者における新しいClass I 抗不整脈薬 Cibenzoline Succinateの体内動態および有用性について. 臨床薬理 1993 ; 24 : 397-406 | 34 35 |
| 7) 中島光好, 金丸光隆, 寺川雅人, 他 : Cibenzoline Succinateの第1相試験(3)―単回静脈内投与試験―. 薬理と治療 1988 ; 16 : 19 3297-3309 | 36 |
| 8) Massarella JW, Loh AC, Williams TH, et al : The disposition and metabolic fate of 14C-cibenzoline in man. Drug Metab Dispos 1986 4 : 59-64 | 37 38 |
| 9) 小野克重, 他 : 不整脈薬物治療ガイドライン(2020年改訂版). (https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf) | 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 |

ジルチアゼム塩酸塩 diltiazem hydrochloride (別名:塩酸ジルチアゼム)

1) 薬理作用

(1) 作用機序

心筋、血管平滑筋などで電位依存性L型Ca²⁺チャネルを遮断することにより細胞内へのCa²⁺流入を抑制する。血管を拡張し、房室結節伝導時間を延長させ、以下の臨床的作用を示す。

(2) 薬効

①降圧作用(全身抵抗血管に対する血管拡張作用)

- 覚醒時および麻酔下で血圧を用量依存性に低下させる。麻酔下では、覚醒時よりも降圧の程度は強く、持続時間も長い。正常血圧よりも高い血圧に対してより強い降圧作用を示す。
- 麻酔下で、末梢血管抵抗を低下させ、後負荷を軽減し、心筋酸素消費量を減少させ、心拍出量を増加させる。
- 麻酔下で、血圧を20～30%低下させる量で、冠血流、脳血流、腎血流を増加させる。

②上室性頻脈性不整脈に対する抑制作用

- 麻酔下で、洞房伝導時間、房室結節の伝導時間、有効不応期、機能的な不応期を延長させる。
- 麻酔下で、房室結節伝導時間と房室結節不応期を延長することで、房室結節リエントリー性の上室性頻拍を予防する。ヒス-プルキンエ系の伝導には影響しない。

③心筋虚血に対する作用

a) 冠血管拡張作用

- 覚醒時あるいは麻酔下で、心外膜部の太い冠動脈や側副血行路を拡張し、心筋虚血部への血流を増加させる¹⁻⁴⁾。
- 冠動脈攣縮を解除する^{5,6)}。

b) 心筋保護作用

虚血心筋で、膜電位依存性Ca²⁺チャネルを介する心筋細胞内へのCa²⁺の過剰流入を抑制し、虚血心筋細胞に保護的に作用する^{7,8)}。

(3) 薬物動態

①血漿蛋白結合率

80%以上

②代謝・排泄

肝臓で代謝され、代謝産物の約60%は胆汁中に、約35%は尿中に排泄される。

③消失相半減期

高血圧性心疾患や特発性鬱血性心筋症の患者で、10mgを1分間かけて静注すると、消失相開始時の血漿中濃度は68ng/mLで、消失相半減期は1.9時間である⁹⁾。全身麻酔下において持続静注を行うと、血漿中濃度は投与後5～6時間で定常状態に達し、5μg/kg/minの速度では約200ng/mLとなる¹⁰⁾。

2) 適応

(1) 手術時の異常高血圧の救急処置

ニトログリセリン注射液を対照薬とした無作為化単盲検比較試験¹¹⁾で、全身麻酔や手術時の異常高血圧に対する点滴静注(10～30μg/kg/min)の有効率は94.0%(315/335)であった。

(2) 高血圧性緊急症

覚醒時(無麻酔下)に出現した高血圧性緊急症(悪性高血圧、高血圧性脳症、解離性大動脈瘤等)に対する多施設オープン試験で、静注(単回投与、10～20mgを5～10分かけて；持続投与、10～30μg/kg/min；単回投与+持続投与)の有効率は100%(28/28)であった¹²⁾。

(3) 上室性の頻脈性不整脈

プラセボを対照薬とした無作為化二重盲検比較試験¹³⁾を含む臨床試験で、発作性上室性頻拍、頻拍性心房細動、頻拍性心房粗動に対する静注(0.2mg/kgを約3分間で静注)の有用性が認められた。有効率は発作性上室性頻拍では86.4%(184/213)、頻拍性心房細動・粗動では87.2%(130/149)であった。肺切除・肺葉切除術後に投与すると上室性不整脈(心房細動を含む)の頻度を減少させた¹⁴⁾など、上室性頻脈の発生予防効果があったとする結果もあるが、その目的での使用は推奨されていない¹⁵⁾。

(4) 不安定狭心症

ニコランジル注射液を対照薬とした、多施設共同、無作為化、単盲検比較試験¹⁶⁾で、経口あるいは外用の硝酸薬、β遮断薬、Ca²⁺拮抗薬(本薬以外)に抵抗性の不安定狭心症に対する点滴静注(1～5μg/kg/min)の有効率(中等度改善以上)は80%(32/40)であった。

(5) 冠動脈攣縮

プラセボ対照、二重盲検比較試験^{17,18)}で、本薬の経口投与は冠動脈攣縮予防に有効であった。過換気や薬物で誘発される冠動脈攣縮に

対する本薬の有効性が報告されている^{56,19)}。CABG術中に0.83~1.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で投与することで、内胸動脈グラフトの攣縮をニトログリセリンよりも効果的に抑制できたという報告もある²⁰⁾。

(6) 心筋保護

術中3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与することで、非心臓手術周術期の心筋虚血、死亡、心不全などが減少したという研究もあるが²¹⁾、その有効性に関する結論は出ていない²²⁾。

3) 用法

成人には10~50mgを5mL以上の生理食塩液またはブドウ糖注射液に用時溶解して投与する。以下の全ての状況で、個々の症例において、年齢、体重、基礎疾患、併用薬物、麻酔法、麻酔深度等を考慮し、投与量や投与速度を適宜増減する。フェニトイン、フロセミドと混注すると白濁する²³⁾。

(1) 手術時の異常高血圧の救急処置

① 単回静注の場合

通常、成人には1回10mgを約1分間で緩徐に静注する。

② 点滴静注の場合

成人には5~15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で点滴静注し、目標値まで血圧を下げ、以後、血圧を監視しながら速度を調節する。

(2) 高血圧性緊急症

成人には5~15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で点滴静注し、目標値まで血圧を下げ、以後、血圧を監視しながら速度を調節する。

(3) 上室性の頻脈性不整脈

成人には1回10mgを約3分間で緩徐に静注する。

(4) 不安定狭心症、冠動脈攣縮

成人には1~5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の速度で点滴静注する。少量から開始し、適宜増減するが、最高投与速度は5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ までとする。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

① 心電図と血圧を厳重に監視する。

② 循環虚脱に対して直ちに対処できるよう、心肺蘇生に必要な器具(除細動器、緊急ペースメーカーを含む)、薬品類を手元に準備しておく。

③ 低血圧、完全房室ブロック、高度徐脈、心不全、心停止が起こり得るので、投与量や投与速度に注意し、投与時は厳重に監視し、異常出現時には直ちに中止し、適切な処置を行う。

④ 狭心症発作に対しては、他の治療法も検討する。

⑤ 以下の患者には慎重に投与する。

a) 鬱血性心不全の患者

b) 心筋症のある患者

c) 急性心筋梗塞のある患者

d) 徐脈、第I度房室ブロックのある患者

e) 低血圧のある患者

f) WPW、LGL 症候群を伴う心房細動、心房粗動のある患者

g) β 遮断薬の投与を受けている患者

h) 重篤な肝・腎機能障害のある患者

⑥ 多くの薬物との併用において注意が必要となる。

a) 相加的な降圧作用、心刺激生成/伝導抑制作用、陰性変力作用を増強することがある薬物

降圧薬、麻酔薬、 β 遮断薬、ジギタリス製剤、抗不整脈薬等

b) 併用により本薬あるいは併用薬物の血中濃度が変化し、本薬あるいは併用薬物の作用が増強あるいは減弱することがある薬物

・本薬の血中濃度が上昇することがある薬物

シメチジン等

・併用薬物の血中濃度が上昇しうる薬物

ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬、ミダゾラム、テオフィリン、シクロスポリン、タクロリムス水和物、フェニトイン等

・ジギタリス製剤

ジギタリス中毒が出現することがある。

・リファンピシン

本薬の作用が減弱することがある。

| | |
|---|----|
| c) 筋弛緩薬 | 1 |
| 筋弛緩薬の作用が増強することがある。 | 2 |
| d) テルフェナジン | 3 |
| QT延長、心室性不整脈の出現に注意する。 | 4 |
| e) アスナブレビルを含有する製剤、イバプラジン塩酸塩、ロミタピドメシル酸塩を投与中の患者 | 5 |
| 本剤がCYP3A4を阻害することにより、左記薬剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する。 | 6 |
| (2) 禁忌 | 7 |
| ①重篤な低血圧あるいは心原性ショックのある患者 | 8 |
| ②第Ⅱ度以上の房室ブロック、洞不全症候群のある患者 | 9 |
| ③重篤な鬱血性心不全の患者 | 10 |
| ④重篤な心筋症のある患者 | 11 |
| ⑤本剤の成分に対し過敏症のある患者 | 12 |
| ⑥妊婦または妊娠している可能性のある婦人 | 13 |
| ⑦アスナブレビルを含有する製剤、イバプラジン塩酸塩、ロミタピドメシル酸塩を投与中の患者 | 14 |
| (3) 副作用 | 15 |
| ①循環器系 | 16 |
| ときに、低血圧、徐脈、房室ブロック、房室接合部調律、期外収縮、洞停止、まれに、鬱血性心不全、洞房ブロック、脚ブロック、一過性の頻脈が出現する。また、過量投与により、徐脈、完全房室ブロック、心不全、低血圧等が出現する。 | 17 |
| ②精神神経系 | 19 |
| まれに、頭痛、嘔気、嘔吐が出現することがある。 | 20 |
| ③肝臓 | 21 |
| ときに、AST、ALT、LDHの上昇、まれに、Al-Pが上昇することがある。 | 22 |
| ④腎臓 | 23 |
| まれに、尿量減少、血清クレアチニン、BUNが上昇することがある。 | 24 |
| ⑤その他 | 25 |
| まれに、発疹、掻痒、注射部位の局所発赤が出現することがある。過敏症の発生頻度は不明である。 | 26 |
| (4) 妊産婦 | 27 |
| ①動物実験で催奇形作用や胎児毒性が報告されているので、妊婦や妊娠している可能性のある婦人には投与しない。 | 28 |
| ②母乳中へ移行しうるので、授乳中の婦人への投与は避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせる。 | 29 |
| (5) 小児 | 30 |
| 安全性は確立していないが、上室性頻脈のある7ヵ月、1歳、9歳の患者に、最長126時間使用したところ、有効に心拍数コントロールができ、血行動態上の合併症はなかったという報告がある ²⁴⁾ 。 | 31 |
| | 32 |
| | 33 |
| 5) 参考文献 | 34 |
| 1) Sato M, Nagao T, Yamaguchi I, et al : Pharmacological studies on a new 1,5-Benzothiazepine Derivative (CRD-401). Arzneimittelforschung 1971 ; 21 : 1338-1343 (動物実験) | 35 |
| | 36 |
| 2) Vrolix MC, Sionis D, Piessens JH, et al : Coronary hemodynamics and coronary flow reserve after intracoronary diltiazem in humans. Am J Cardiol 1991 ; 68 : 1633-1637 | 37 |
| | 38 |
| 3) Nagao T, Matlib MA, Franklin D, et al : Effects of diltiazem, a calcium channel antagonist, on regional myocardial function and mitochondria after brief coronary occlusion. J Mol Cell Cardiol 1980 ; 12 : 29-43 (動物実験) | 39 |
| | 40 |
| 4) Nagao T, Murata S, Sato M : Effects of diltiazem (CRD-401) on developed coronary collaterals in the dog. Jpn J Pharmacol 1975 ; 25 : 281-288 (動物実験) | 41 |
| | 42 |
| 5) Shimokawa H, Tomoike H, Nabeyama S, et al : Coronary artery spasm induced in atherosclerotic miniature swine. Science 1983 ; 221 : 560-562 (動物実験) | 43 |
| | 44 |
| 6) Yasue H, Nagao M, Omote S, et al : Coronary arterial spasm and Prinzmetal's variant form of angina induced by hyperventilation and Tris-buffer infusion. Circulation 1978 ; 58 : 56-62 | 45 |
| | 46 |
| 7) Kinoshita M, Bito K, Mashiro I, et al : Beneficial effect of diltiazem on ischemic-reperfusion injury in the dog. Jpn Circ J 1985 ; 49 : 179-189 (動物実験) | 47 |
| | 48 |
| 8) Bush LR, LI Y-P, Shlafer M, et al : Protective effects of diltiazem during myocardial ischemia in isolated cat hearts. J Pharmacol Exp Ther 1981 ; 218 : 653-661 (動物実験) | 49 |
| | 50 |
| 9) 江藤晃, 河野啓一, 竹内由和, 他 : 塩酸 Diltiazem 製剤に関する研究(Ⅲ)―ヒトにおける Pharmacokinetics. 基礎と臨床 | 51 |

| | |
|---|--|
| 1980 ; 14 : 3082-3088 | 1 |
| 10) 溝辺雅一, 堀切勇児, 山原弘, 他 : 塩酸ジルチアゼムの持続静脈内投与における血漿中動態と薬物速度論的解析. 基礎と臨床 1987 ; 21 : 4623-4628 | 2 3 |
| 11) 山村秀夫, 池田和之, 岡田和夫, 他 : 麻酔・手術に伴う異常高血圧に対するCRD-401 注の臨床検討. 薬理と治療 1987 ; 15 : 2941-2960 | 4 |
| 12) 尾前照雄, 飯村攻, 吉永馨, 他 : 高血圧緊急症に対するCRD-401 注(塩酸ジルチアゼム)の臨床効果. 臨牀と研究 1987 ; 64 : 3221-3236 | 5 |
| 13) 橋場邦武, 杉本恒明, 長田洋文, 他 : 発作性上室性頻拍および頻拍性心房細動・粗動に対するCRD-401 注(塩酸ジルチアゼム)の臨床効果 —プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験. Prog Med 1987 ; 7 : 1155-1177 | 6 7 |
| 14) Amar D, Roistacher N, Rusch VW, et al : Effects of diltiazem prophylaxis on the incidence and clinical outcome of atrial ar- rhythmi- as after thoracic surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2000 ; 120 : 790-798 | 8 9 |
| 15) McKeown PP, Gutterman D ; American College of Chest Physicians: Executive summary : American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. Chest 2005 ; 128 : 1S-5S | 10 11 |
| 16) 木之下正彦, 細田瑛一, 中島光好 : CRD-401(塩酸ジルチアゼム)注射薬の不安定狭心症に対する臨床評価 : ニコランジル注射薬を対照薬と した比較試験. 医学のあゆみ 1997 ; 181 : 173-198 | 12 13 |
| 17) Rosenthal SJ, Lamb IH, Schroeder JS, et al : Long-term efficacy of diltiazem for control of symptoms of coronary artery spasm. Circ Res 1983 ; 52 : 1153-1157 | 14 15 |
| 18) Schroeder JS : Efficacy of diltiazem for coronary artery spasm. Acta Pharmacol Toxicol 1985 ; 57 : 49-57 | 16 |
| 19) Yasue H, Omote S, Takizawa A, et al : Coronary arterial spasm in ischemic heart disease and its prognosis : a review. Circ Res 1983 ; 52 : 1147-1152 | 17 18 |
| 20) Tabel Y, Hepağuşlar H, Erdal C, et al : Diltiazem provides higher internal mammary artery flow than nitroglycerin during coronary artery bypass grafting surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2004 ; 25 : 553-559 | 19 20 |
| 21) Godet G, Coriat P, Baron JF, et al : Prevention of intraoperative myocardial ischemia during noncardiac surgery with intravenous diltiazem : a randomized trial versus placebo. Anesthesiology 1987 ; 66 : 241-245 | 21 22 |
| 22) Butterworth J, Furberg CD : Improving cardiac outcomes after noncardiac surgery. Anesth Analg 2003 ; 97 : 613-615 | 23 |
| 23) 医薬品インタビューフォーム「塩酸ジルチアゼム注射用」, 2008 | 24 |
| 24) Pass RH, Liberman L, Al-Fayadhdh M, et al : Continuous intravenous diltiazem infusion for short-term ventricular rate control in children. Am J Cardiol. 2000 ; 86 : 559-562 (症例報告) | 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 |

デスラノシド deslanoside

| | |
|---|----|
| 1) 薬理作用 ¹⁾ | 1 |
| (1) 作用機序 | 2 |
| 心筋細胞に対する直接作用と心血管系を支配する自律神経を介した間接作用とがある。 | 3 |
| ①心筋細胞では、ナトリウム・カリウムATPaseの抑制による細胞内ナトリウムの濃度上昇とナトリウム・カルシウム交換機能亢進により細胞内カルシウム濃度が上昇し、心筋の収縮力が増強する。 | 4 |
| ②自律神経を介した作用は、迷走神経刺激による洞房・房室結節に対する作用と圧受容器刺激によりレニン・アンジオテンシン系を抑制する。 | 5 |
| (2) 薬効 | 6 |
| 心臓に対する作用を有する。 | 7 |
| ①心筋収縮増強作用 | 8 |
| 心筋に直接作用して、収縮力増強作用を示す。 | 9 |
| ②徐脈作用 | 10 |
| 心刺激伝導系を抑制し、不応期を延長する直接作用および迷走神経刺激作用による。 | 11 |
| ③抗不整脈作用 | 12 |
| イヌにおける動物実験では、迷走神経切断後の心房粗動の頻度を減少させ、正常な洞調律に回復させる。 | 13 |
| ④利尿作用 | 14 |
| 強心作用の二次的結果として利尿効果が報告されているが、腎臓への直接作用を示唆する報告もある。 | 15 |
| (3) 薬物動態 | 16 |
| ジゴキシンの末端にグルコース分子を結合させた構造を持ち、消化管からの吸収は低く、そのため静注または筋注だけで使用される。 | 17 |
| 12時間間隔で2~3回、静注時の血中濃度の経時変化は2相性の指数曲線となり、第1相(分布期)の半減期は24~28分、第2相(排泄相)の半減期は42~43時間と報告されている。 | 18 |
| 2) 適応 | 19 |
| (1) 次の疾患に基づくうっ血性心不全 ²⁻⁴⁾ (肺水腫、心臓喘息等を含む) | 20 |
| 先天性心疾患、弁膜疾患、高血圧症、虚血性心疾患(心筋梗塞、狭心症等)、肺性心(肺血栓・塞栓症、肺気腫、肺線維症等によるもの)、その他の心疾患(心膜炎、心筋疾患等)、腎疾患、甲状腺機能亢進症ならびに低下症等。 | 21 |
| (2) 心房細動・粗動による頻脈、発作性上室性頻拍 | 22 |
| (3) 手術、急性熱性疾患、出産、ショック、急性中毒における心不全および各種頻脈の予防と治療 | 23 |
| 3) 用法 ¹⁾ | 24 |
| (1) 成人 | 25 |
| ①急速飽和療法 | 26 |
| 急速飽和療法(飽和量0.8~1.6mg)では初回0.4~0.6mg、以後0.2~0.4mgを2~4時間ごとに静注または筋注し、十分効果があらわれるまで続ける。 | 27 |
| ②比較的急速飽和療法 | 28 |
| 1日0.4~0.6mgを静注または筋注し、十分効果があらわれるまで2~4日間続ける。 | 29 |
| ③維持療法 | 30 |
| 1日0.2~0.3mgを静注または筋注する。 | 31 |
| (2) 小児 | 32 |
| ①急速飽和療法 | 33 |
| 新生児・未熟児には1日0.03~0.05mg/kgを3~4回に分割、静注または筋注する。2歳以下では1日0.04~0.06mg/kgを3~4回に分割し、静注または筋注する。2歳以上では1日0.02~0.04mg/kgを3~4回に分割、静注または筋注に投与する。一般に2日で飽和し、以後維持量とする。 | 34 |
| ②維持療法 | 35 |
| 飽和量の1/4量を静注または筋注する。 | 36 |
| 4) 注意点 | 37 |

| | |
|---|----|
| (1) 基本的注意点 | 1 |
| ①本薬を投与する場合には観察を十分に行い、過去2～3週間以内にジギタリス製剤またはその他の強心配糖体が投与されているか否かを確認し、慎重に投与量を決定する。 | 2 |
| ②飽和療法は過量になりやすい。緊急性がない患者には治療開始初期から維持療法による投与を考慮する。 | 3 |
| ③本薬の至適投与量は患者により個人差があるので、少量から投与を開始し、観察を十分に行い投与量を調節する。 | 4 |
| ④筋注では疼痛を伴う。 | 5 |
| ⑤慎重投与 | 6 |
| 急性心筋梗塞、心室性期外収縮、心膜炎、肺性心、WPW症候群、電解質異常(低カリウム血症、高カルシウム血症、低マグネシウム血症等)、腎疾患、血液透析、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症の患者には十分な注意を要する。 | 7 |
| (2) 併用注意 | 8 |
| 次の薬物を併用しないことを原則とする。特に必要とする場合には慎重に投与する。 | 9 |
| ①カルシウム注射剤 | 10 |
| 静注により急激に血中カルシウム濃度が上昇すると、心毒性が急激に発現することがある。血中カルシウムの是正に用いるなど、やむを得ず投与する場合には、低濃度で緩徐に投与するなど注意する。 | 11 |
| ②スキサメトニウム | 12 |
| 併用により重篤な不整脈を起こすことがある。 | 13 |
| (3) 禁忌 | 14 |
| ①房室ブロック、洞房ブロックのある患者 | 15 |
| 刺激伝導系を抑制し、房室伝導を遅延させるためこれらを悪化させる。 | 16 |
| ②ジギタリス中毒の患者 | 17 |
| 中毒症状が悪化する。 | 18 |
| ③閉塞性心筋疾患(特発性肥大型大動脈弁下狭窄等)のある患者 | 19 |
| 心筋収縮力の増強により左室流出路の狭窄が増悪し、症状を悪化させる。 | 20 |
| ④ジスルフィラム、シアナミドを投与中の患者 | 21 |
| 含有するエタノールとジスルフィラム・シアナミド-アルコール反応を起こし、顔面紅潮、血圧低下、胸部圧迫感、心悸亢進、呼吸困難、失神、頭痛、嘔気、嘔吐、眩暈、痙攣等があらわれることがある。 | 22 |
| (4) 副作用 ³⁾ | 23 |
| ①重大な副作用 | 24 |
| a) ジギタリス中毒 | 25 |
| 以下のような中毒症状があらわれたら減量または休薬し、あらためて少量より再投与を開始する。 | 26 |
| 消化器(食欲不振、嘔気・嘔吐、下痢等) | 27 |
| 循環器(不整脈、頻脈、高度の徐脈等) | 28 |
| 眼〔視覚異常(光がないのにちらちら見える、黄視、緑視、複視等)〕 | 29 |
| 精神神経(眩暈、頭痛、失見当識、錯乱等) | 30 |
| b) 非閉塞性腸管虚血 | 31 |
| 激しい腹痛、血便等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。 | 32 |
| ②その他の副作用 | 33 |
| a) 過敏症(発疹、蕁麻疹、紫斑、浮腫等) | 34 |
| 過敏症があらわれたら中止する。 | 35 |
| b) その他(女性化乳房、筋力低下) | 36 |
| (5) 高齢者 | 37 |
| 高齢者には慎重投与が望まれる。 | 38 |
| (6) 妊婦 | 39 |
| 安全性は未確立であり、有益時のみの投与が望まれる。 | 40 |
| (7) 小児 | 41 |
| 成人に比して、副作用があらわれやすく、慎重投与が望まれる。 | 42 |
| 5) 参考文献 | 43 |
| 1) Smith TW : Digitalis glycosides : first of two parts. N Eng J Med 1973, 288 : 719-722 | 44 |
| 2) Ooi H, Colucci W : Pharmacological treatment of heart failure. In Hardman JG, Limbird LE (eds) ; Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed New York, McGraw-Hill, 2001, pp 901-932 | 45 |

| | |
|--|----|
| 3) Smith TW : Digitalis glycosides : second of two parts. N Eng J Med 1973 ; 288 : 942-946 | 1 |
| 4) Kulick DL, Rahimtoola SH : Current role of digitalis therapy in patients with congestive heart failure. J Am Med Assoc 1991 ; 265 : 2995-2997 | 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 |

ドパミン塩酸塩 dopamine hydrochloride (別名:塩酸ドパミン)

●IX 産科麻酔薬の「ドパミン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序

ノルアドレナリンの前駆体であり、ドパミン受容体をはじめ β_1 、 β_2 および α 受容体に対して刺激作用を有する。血中に投与されたドパミンは血液脳関門を通過できず、末梢作用のみを示す。低用量(0.5~3 μ g/kg/min)のドパミンは血管平滑筋にあるD1ドパミン受容体に直接働き、細胞内cAMP量を増加させ、血管拡張を起こす。特に、腎動脈、腸間膜動脈には固有のドパミン受容体があり、ドパミンは低濃度でそれらを刺激し血管を拡張し血流量を増やし¹⁾、さらに糸球体濾過を増大させてNa⁺利尿を起こす。中用量(3-10 μ g/kg/min)のドパミンは直接の β_1 受容体刺激と交感神経終末からのノルアドレナリン遊離を介する間接作用により、心収縮力、心拍出量を増加させる。5 μ g/kg/min以上から徐々に α 受容体刺激作用による血管収縮が出現してくる。高用量(10 μ g/kg/min以上)のドパミンは α_1 受容体刺激が主体となり、血圧を上昇させる。ただし投与量と血中濃度は必ずしも一致しない。

(2) 薬効

①心収縮力増強作用

冠動脈血流、大動脈血流およびLVdp/dtは投与量に比例して増加する。

②腎血流量増加作用

ドパミン受容体を介して腎血流量を増加させる。

③上腸間膜血流量増加作用

ドパミン受容体を介して上腸間膜血流量を増加させる。

④血圧上昇作用

心拍出量の増加、および血管収縮(高用量)により血圧を上昇させる。

(3) 薬物動態

ドパミンは、大半がMAO(モノアミンオキシダーゼ)やCOMT(カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ)の作用を受けて代謝される。

ドパミンは、COMTにより3-メトキシチラミンとなり、さらにMAOによりHVA(ホモバニリン酸)となる。一部は、副腎等でノルアドレナリン、アドレナリンに転換された後、代謝されると推定されている。

健康成人6名にドパミン塩酸塩を4時間点滴静注した場合、点滴投与時間内に投与量の約40%が尿中に排出され、このうちHVAは約53%、ノルアドレナリンは4.7%、ドパミンは9%であった。投与5日後の総回収率は97 \pm 3.5%であり、このうち投与したドパミンの直接関連代謝物は75%であり、残りの25%はノルアドレナリンの代謝物であった²⁾。

一方、ドパミンを健康ボランティアに投与したところ、体重あたりで算出した同等の投与量に対して血漿濃度で8~10倍の大きな個人差が生じることが報告されている³⁾。そのため、ドパミンの使用に際しては投与量に依存するのではなく、実際の血行動態に合わせて投与量を適宜調整することが重要である。

2) 適応

(1) 急性循環不全

以前は心原性ショックや敗血症性ショックに対して第一選択として使用されていたが、頻脈や不整脈の増加、死亡率の上昇などがRCTで示されており⁴⁾、各種ガイドラインでも他薬剤が第一選択薬として推奨されている。

①敗血症性ショック

Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2016⁵⁾では頻脈を呈さない敗血症性ショックに対してはドパミンの投与が弱く推奨されているが、日本版敗血症診療ガイドライン2020⁶⁾では成人、小児共に、第一選択薬としては推奨されていない。また、敗血症性急性腎障害に対する腎保護を目的とした投与は推奨されない。

②心原性ショック

ショック患者を対象としたRCTのサブグループ解析で、心原性ショックに対してドパミンを第一選択薬として使用すると、ノルアドレナリンに比べて死亡率や不整脈などの合併症発生率が高いことが示されている⁴⁾。また、ドパミンは血管収縮薬や強心薬の中で頻脈性不整脈のリスクが最も高いとされ、ドパミンよりもノルアドレナリンとドブタミンの併用が推奨されている⁷⁾。本邦の心不全ガイドラインでもノルアドレナリン、ドブタミンに比べて推奨度は低い⁸⁾。

③出血性ショック

出血性ショックも適応となるが、注意点に記載されているように、出血性ショックでは循環血液量の確保が最優先であり、輸液・輸血が間に合わない場合の緊急処置として本剤の投与を考慮する。

(2) 急性循環不全状態

循環血液量が維持されているにも関わらず、下記のような状態にある場合に使用する。

| | |
|---|----|
| ①無尿、乏尿や利尿薬で利尿が得られない状態 | 1 |
| ※ただし、AKIの予防または治療目的では低用量ドパミンを使用しないことが推奨されている ⁹⁾ 。 | 2 |
| ②他の強心・昇圧薬により副作用が認められたり、好ましい反応が得られない状態 | 3 |
| (3) 開心術における人工心肺離脱時、および心臓手術周術期の循環補助 | 4 |
| (4) 麻酔時の昇圧、乏尿等の急性循環不全の前状態 | 5 |
| (5) 症候性徐脈 | 6 |
| アトロピンが無効な場合に、アドレナリンまたはドパミンの使用を考慮する。 | 7 |
| | 8 |
| 3) 用法 | 9 |
| 循環維持を目的とした一般的な初期投与量は3~5 μ g/kg/minであり、患者の心拍出量、血圧、心拍数および尿量により適宜増減する。 | 10 |
| 患者の病態に応じて、最大20 μ g/kg/minまで増量することができるが、8~10 μ g/kg/min以上では血管抵抗の上昇が強くなるので、さらなる心収縮力の増強を期待する場合は他の薬剤との併用を考慮する。使用上の注意点は以下の通りである。 | 11 |
| | 12 |
| (1) 投与時 | 13 |
| シリンジポンプ等を使用して中枢ルートから投与する。血管外へ漏れた場合、注射部位を中心に硬結、または壊死を起こすことがあるので、中枢ルートがない場合はできるだけ太い静脈を使用する。 | 14 |
| | 15 |
| (2) 調製時 | 16 |
| アンプル内容を希釈する場合は生理食塩液、5%ブドウ糖注射液などを使用する。pH8.0以上になると着色することがあるので、重曹のようなアルカリ性薬剤と混合しないこと。 | 17 |
| | 18 |
| (3) その他 | 19 |
| 濃度が異なる複数の製剤があるので、シリンジポンプ等にデータを設定する場合は製剤の濃度を確認して行うこと。 | 20 |
| | 21 |
| 4) 注意点 | 22 |
| (1) 基本的注意点 | 23 |
| ①それぞれのショック状態において必要に応じ最初に輸液、輸血、呼吸管理、ステロイド投与等の処置を考慮する。 | 24 |
| ②血圧、心拍数および尿量等、患者の状態を観察しながら投与する。 | 25 |
| ③大量投与したとき、心拍数の増加がみられた場合や尿量の増加がみられない場合には本薬を減量するか中止する。 | 26 |
| ④新生児・乳幼児・老人等の重篤な心疾患患者に使用する場合には水分摂取量が過剰にならないように十分注意して投与する。また、必要に応じ高濃度製剤を適切な濃度に希釈して使用することも考慮する。 | 27 |
| | 28 |
| (2) 禁忌 | 29 |
| 褐色細胞腫(ドパミンは神経終末からのノルアドレナリンの分泌を増加させるため、カテコラミンを産生する褐色細胞腫では症状が悪化することがある。) | 30 |
| | 31 |
| (3) 慎重投与 | 32 |
| ①末梢血管障害のある患者(糖尿病、アルコール中毒、凍傷、動脈硬化症、レイノー症候群、パージャヤー病等) | 33 |
| 末梢血管収縮作用により症状が悪化することがある。 | 34 |
| ②未治療の頻脈性不整脈 | 35 |
| (4) 相互作用・併用注意 | 36 |
| ①フェノチアジン誘導体(プロクロロール等)、ブチロフェノン誘導体(ドロペリドール等) | 37 |
| 本薬の腎動脈血流増加等の作用が減弱することがある。機序・危険因子として、フェノチアジン誘導体やブチロフェノン誘導体はドパミン受容体遮断作用を有する。 | 38 |
| | 39 |
| ②モノアミン酸化酵素阻害剤 | 40 |
| 本薬の作用が増強かつ延長することがある。機序・危険因子としては本薬の代謝が阻害される。 | 41 |
| ③ハロゲン化炭化水素系麻酔薬(ハロタン等) | 42 |
| 頻脈、心室細動等の不整脈を起こすことがある。機序・危険因子としては、ハロゲン化炭化水素系麻酔薬により、本薬の感受性が高まる。 | 43 |
| | 44 |
| (5) 副作用 | 45 |
| 以下のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 | 46 |
| | 47 |
| ①重篤な副作用 | 48 |
| a) 麻痺性イレウス(頻度不明)があらわれることがある。 | 49 |
| b) 末梢血管の収縮により四肢冷感等の末梢の虚血が起こり、壊疽を生じることがある(頻度不明)。四肢の色や温度を十分に観察し、変化があらわれた場合には投与を中止し、必要があれば α 遮断薬を静注する。 | 50 |
| | 51 |

| | |
|--|--|
| ②その他の副作用 | 1 |
| a) 循環器 | 2 |
| 頻脈、不整脈(心室性期外収縮、心房細動、心室性頻拍等)、動悸。不整脈が発現した場合には、抗不整脈薬を投与するか本薬の投与を中止すること。 | 3 4 |
| b) 消化器 | 5 |
| 嘔気、嘔吐、腹部膨満、腹痛。 | 6 |
| c) その他 | 7 |
| 静脈炎、注射部位の変性壊死、起毛。 | 8 |
| (6) 高齢者 | 9 |
| 高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 | 10 11 |
| (7) 妊婦、産婦、授乳婦等 | 12 |
| 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。 | 13 14 |
| (8) 小児 | 15 |
| 新生児・乳幼児等の重篤な心疾患患者に使用する場合には水分摂取量が過剰にならないように十分注意して投与する。また必要に応じ高濃度製剤を適切な濃度に希釈して使用することも考慮する。 | 16 17 |
| (9) 過量投与 | 18 |
| 誤って過量投与した場合には、患者の状態が安定するまで投与速度を落とすか一時的に投与を中止する。必要な場合には α 遮断薬の投与等の適切な処置を行う。 | 19 20 21 |
| 5) 参考文献 | 22 |
| 1) Stoelthing RK : Pharmacology and Physiology. In Anesthetic Practice, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999, pp 259-277 | 23 |
| 2) イノバン [®] 注 添付文書 : 協和発酵キリン株式会社 | 24 |
| 3) MacGregor DA, Smith TE, Prielipp RC, et al : Pharmacokinetics of dopamine in healthy male subjects. Anesthesiology 92 :338-346, 2000 | 25 26 |
| 4) De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. The New England journal of medicine. 2010 ; 362(9) : 779-89 | 27 28 |
| 5) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive care medicine. 2017 ; 43(3) : 304-77 | 29 30 |
| 6) 日本集中治療医学会 : 日本版敗血症ガイドライン2020, 2020 | 31 |
| 7) Kisilitsina ON, Rich JD, Wilcox JE, et al. Shock - Classification and Pathophysiological Principles of Therapeutics. Curr Cardiol Rev. 2019 ; 15(2) : 102-13 | 32 33 |
| 8) 日本循環器学会 : 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017 年改訂版), 2018, pp86 | 34 |
| 9) AKI(急性腎障害)診療ガイドライン作成委員会 : AKI(急性腎障害)診療ガイドライン2016, 2016 | 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 |

ドブタミン塩酸塩 dobutamine hydrochloride (別名:塩酸ドブタミン)

1) 薬理作用

(1) 作用機序

おもな作用部位は心筋の β_1 受容体である。 β_1 受容体に直接作用して細胞内のcAMPを増加させ、筋小胞体からのカルシウム放出を増加させることにより、心筋の心収縮力を増強する。また軽度ではあるが、血管の β_2 受容体に作用し末梢血管抵抗を軽減する。弱い α_1 受容体刺激作用もある。内因性ノルアドレナリン遊離作用に依存しないので、心不全などで内因性ノルアドレナリンが枯渇した状態でも効果を発揮する。ただし、重症例では β 受容体数が減少しているのでこの限りではない。

(2) 薬効

左心室の収縮能を増強させ、心拍数は増加する。体血管抵抗は直接の動脈拡張作用と交感神経緊張の軽減による間接的な効果により低下する。この後負荷軽減は、左心駆出の抵抗を軽減するので、1回拍出量はさらに増加する。肺血管拡張作用も有し、平均肺動脈圧は低下する¹⁾。心拍出量増加により心筋の酸素需要は増加する。

(3) 薬物動態

おもにカテコール-O-メチルトランスフェラーゼによりメチル化されて3-O-メチルドブタミンとなり、続いて肝でグルクロン酸抱合を受け、尿・胆汁中に排泄される。健常成人における半減期は3~7分、分布容積は200mL/kg、クリアランスは2000mL/min/m²である。うっ血性心不全では半減期が延長する。小児のクリアランスは70~100mL/kg/minである。新生児で心拍出量増加が認められる血中濃度は39ng/mLで、クリアランスは90mL/kg/minである。有効血中濃度は新生児から成人まで同程度である。通常の投与量による血中濃度は40~190ng/mLである。

2) 適応

(1) 急性循環不全における心収縮力増強

心筋梗塞、心臓大血管手術、心筋症、心不全、心原性ショック、敗血症に伴う低心拍出量状態での、心収縮力の増強を目的として用いられる。著明な低血圧がなく、末梢血管抵抗が高い場合や、肺血管抵抗が高い場合がよい適応である。心室充満ないし流出を妨げる病態(大動脈弁狭窄、閉塞性肥大型心筋症など)では、血行動態の改善は期待できない。心室のコンプライアンスが低下している場合(心タンポナーデなど)にも、十分な心収縮増強作用は期待できない。敗血症で低血圧を伴う場合には、血管収縮作用がないので適応ではない。ただし、敗血症に伴う心機能障害があり、循環血液量と動脈血圧が十分であるにもかかわらず低灌流状態が持続する場合はドブタミンの追加が推奨される²⁾。移植心は交感神経支配がないので、作用発現の一部をノルアドレナリン遊離に依存するドパミンよりも、本薬の方が有用である。肝移植後の移植肝への酸素供給を増加させる。

(2) 心エコー図検査における負荷

運動負荷心エコー図検査が実施できない場合に施行される。

3) 使用法

(1) 急性循環不全における心収縮力増強

初期量として1~5 μ g/kg/minで投与されるが、0.5 μ g/kg/minで効果が発現することもある。また、必要に応じて20 μ g/kg/minまで増量することができる。心拍数、血圧、尿量、心拍出量などの推移をみながら増減する。頻脈、異常な血圧上昇、不整脈が生じた場合には、減量ないし中止する。末梢血管抵抗が低下することによる低血圧は投与中止で回復することが多いが、治療を要することもある。十分な心室充満圧、心拍出量が得られているにもかかわらず血圧低下が持続ないし進行する場合には、ドパミン、ノルアドレナリンなどの血管収縮薬を併用する。また、心収縮力や心拍出量増加が必要な場合には、ホスホジエステラーゼⅢ阻害薬と併用すると強心作用に関して相乗効果があるといわれている³⁾。

(2) ドブタミン負荷心エコー図検査

5 μ g/kg/minから点滴静注を開始し、病態が評価できるまで10、20、30、40 μ g/kg/minと3分毎に増量する。

(3) その他

pH8以上の溶液(炭酸水素ナトリウムなど)中では、分解、着色が促進されるので、混合しない。一部のナトリウム塩(ヘパリンナトリウムなど)と混合すると、混濁、沈殿を生じることがある。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①重篤な冠動脈疾患がある場合には、心筋酸素需給バランスに注意し、十分な監視下に投与する。急性心筋梗塞症例の頻脈、異常高血圧は心筋虚血を増悪させるので、細心の注意を要する。短期的な心機能や循環動態の改善がみられるが、心筋酸素需給バランスの悪

化による心筋傷害により長期的な死亡率などはむしろ増加させる可能性も示唆されている⁴⁶⁾。冠攣縮症例ではドブタミン負荷心エコー検査で、14%に冠攣縮が誘発されている⁷⁾。

- ②房室伝導を促進するので、心房細動・粗動があると頻脈をきたしやすい。血管収縮作用を有しないので、血管内容量の不足や、高度の低血圧がある場合には低血圧を助長する。血管内容量の補正、血管収縮薬を併用した後、あるいは補正しながら投与する。
- ③本薬の投与は、血圧、心拍数、心電図および尿量、また可能な限り、肺動脈楔入圧または心拍出量等、患者の状態を観察しながら行う。
- ④ β 遮断薬が投与されている場合には、本薬の効果が減弱し、 α 作用が増強されて血管収縮による高血圧をきたす場合がある。 α 遮断薬が投与されている場合には、 $\beta 1 \cdot \beta 2$ 作用が増強されて頻脈、血管拡張をきたす。
- ⑤72時間以上投与すると耐性がみられることがあり、増量が必要な場合がある。

(2) 禁忌

閉塞性肥大型心筋症では、左室流出路の閉塞が増強されるので禁忌である。また、ドブタミン塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者にも禁忌である。ドブタミン負荷心エコー図検査では、急性心筋梗塞早期、不安定狭心症、重症心不全、重症の頻脈性不整脈、心コントロール不良の高血圧、大動脈解離などの重篤な血管病変、褐色細胞腫などの患者には禁忌である。

(3) 副作用

頻脈、不整脈(心室性期外収縮、心室性頻拍、心房細動など)、心筋虚血などがみられることがある。また、血管外漏出により壊死をきたすことがある。

(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少量から投与を開始するなど慎重に投与する。

(5) 妊婦・授乳婦

妊娠ヒツジでは子宮血管抵抗は増加するが、その程度はドバミンよりも軽度である。動物実験では胎児への悪影響や催奇形性は報告されていない。乳汁中への排泄は不明であり、授乳は中止する。

(6) 小児

- ①新生児では著明な頻脈をきたすが、小児心臓外科手術後の投与では、1回拍出量の増加がないもしくは少ないため、心拍数の増加により心拍出量は増加する。
- ②未熟児の低血圧に対する $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の投与は、上腸間膜動脈の血管抵抗を増加させることなく、昇圧に有効である⁸⁾。

5) 参考文献

- 1) Petersen JW, Felker M: Inotropes in the management of acute heart failure. Crit Care Med 2008; 36: S106-111
- 2) Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al: Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med 2021;47:1181-1247
- 3) Honerjager P: Pharmacology of positive inotropic phosphodiesterase III inhibitors. Eur Heart J 1989; 10: 25-31
- 4) Hayes MA, Timmins AC, Yau EHS, et al: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. N Engl J Med 1994; 330: 1717-1722
- 5) Parissis JT, Farmakis D, Nieminen M: Classical inotropes and new cardiac enhancers. Heart Fail Rev 2007; 12: 49-156
- 6) Fellahi JL, Parienti JJ, Hanouz JL, et al: Perioperative use of dobutamine in cardiac surgery and adverse cardiac outcome. Anesthesiology 2008; 108: 979-987
- 7) Kawano H, Fujii H, Motoyama T, et al: Myocardial ischemia due to coronary artery spasm during dobutamine stress echocardiography. Am J Cardiol 2000; 85: 26-30
- 8) Hentschel R, Hensel D, Brune T, et al: Impact on blood pressure and intestinal perfusion of dobutamine or dopamine in hypotensive preterm infants. Biol Neonate 1995; 68: 318-324

ニカルジピン塩酸塩 nicardipine hydrochloride (別名:塩酸ニカルジピン)

●IX 産科麻酔薬の「ニカルジピン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序

おもに膜電位依存性Ca²⁺流入機構を抑制することで血管平滑筋細胞内Ca²⁺濃度を低下させ、血管を拡張させる。心筋細胞や心臓伝導系細胞には、臨床濃度では有意な作用を示さない。高濃度では、Ca²⁺流入機構を抑制し、陰性変力作用や房室伝導抑制作用を示す¹²⁾。

(2) 薬効

① 血圧降下作用

覚醒時および麻酔時において、高血圧状態の有無を問わず、全身抵抗血管の平滑筋を弛緩させ、血圧を低下させる²⁾。麻酔下において、用量作用曲線の傾きは緩やかであり、過度の血圧低下を起こしにくく、調節性が優れている²⁾。

② 脳血流増加作用

血圧下降にもかかわらず、脳血管拡張作用により脳血流を増加させる¹²⁾。

③ 冠血流増加作用

陰性変力作用を示さない濃度で、冠動脈平滑筋を弛緩させ、冠血流を増加させる。冠盗血現象は起こさない。慢性虚血部位の血流と好気性代謝を改善し、壁運動は改善する³⁾。

④ 心拍数増加作用

血圧低下に起因する反射性頻脈が起こる²⁴⁾。

⑤ 心拍出量増加作用(抗心不全作用)

冠動脈疾患や軽度の鬱血性心不全では、後負荷軽減と冠血流増加により、左心機能を改善し、左室拡張末期圧を上昇させることなく、駆出率と心拍出量を増加させる。しかし、高度の左心不全では、陰性変力作用の発現により、心不全が悪化する危険性がある⁵⁾。

⑥ 心筋保護作用

冠血流増加に依存しない直接的な心筋保護作用がある⁶⁸⁾。

⑦ ナトリウム利尿作用

覚醒時および麻酔時において、高血圧状態の有無を問わず、尿中ナトリウム排泄を増加させる⁹⁾。

⑧ 血小板凝集抑制作用¹⁰⁾

(3) 薬物動態

① 血漿蛋白結合率

90%以上

② 代謝・排泄

肝臓でほぼ完全に代謝される。

③ 消失相半減期

全身麻酔下において10、20または30μg/kgを単回投与するとそれぞれ28、22、45分であり、無麻酔下において約1.1μg/kg/minで2時間持続静注すると109分である。

④ 心不全の影響

持続静注時(1μg/kg/min、2時間)の血漿中濃度の推移は健康成人の推移とほぼ一致する。健康成人に比べ、消失相半減期は1.3倍に延長し、分布容量は1.2倍に増加する。

2) 適応

(1) 周術期の異常高血圧、高血圧緊急症

① 周術期異常高血圧

麻酔中の異常高血圧(例えば、褐色細胞腫患者における高血圧)¹²⁾や術後高血圧^{4,11,12)}に対する有用性が示されている。

② 小児の周術期異常高血圧、高血圧緊急症

経口投与あるいは静注の有用性が報告されている¹³⁻¹⁷⁾。

③ 妊娠高血圧症候群に伴う高血圧

添付文書上は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となっているが、妊娠20週以降の妊婦および新生児への安全性が報告されている^{18,19)}。静注薬は、経口薬による降圧が不良の場合または分娩時の緊急性高血圧に用いるが、その場合は児の状態に留意し、胎児心拍モニタリングを行いながら、降圧目標を160/110mmHg未満とし、拡張期血圧が90mmHgを下回らないこととする^{20,21)}。

④ 肝移植術後患者や肝硬変患者の高血圧

静注あるいは経口投与の有用性が報告されている^{22,25)}。しかし、大規模な無作為化臨床試験は行われておらず、その有用性と安全性が確立しているとはいえない。したがって、降圧の有用性がその危険性を上回ると判断される場合のみ、投与を慎重に考慮する。

(2) 低血圧法

整形外科や形成外科の手術を受けた健康な青年患者や小児患者で、本薬を用いた低血圧法(平均血圧 = 55~65mmHg)の有用性と安全性が報告されている^{1,26-28)}。

(3) 急性心不全(慢性心不全の急性増悪も含む)

急性心不全に対する有用性は72.3%であった²⁾。

3) 使用法

単回静注する場合は原液をそのまま用い、点滴静注する場合は、生理食塩液または5%ブドウ糖注射液で希釈し、0.01~0.02%(1mLあたり0.1~0.2mg)の溶液にして投与する。

(1) 周術期異常高血圧、高血圧緊急症

① 単回静注

10~30 μ g/kgを静注する。

② 点滴静注

a) 成人では2~10 μ g/kg/minの速度で開始し、目標値まで血圧を下げ、以後、血圧を監視しながら速度を調節する。緩徐な血圧下降をはかるときは、0.5~2 μ g/kg/minで開始する。維持速度は0.5~3 μ g/kg/minである。

b) 小児の術後高血圧に対しては、開始速度は1~5 μ g/kg/minが、維持速度は1~5 μ g/kg/minが勧められる^{16,17,29)}。

c) 妊娠高血圧症候群患者では、0.5 μ g/kg/minの速度で開始し、血圧をモニターしながら0.5~6 μ g/kg/minの範囲内で調節する²¹⁾。

(2) 低血圧法^{1,26-28)}

周術期異常高血圧に対する投与法に準じる。

(3) 急性心不全(慢性心不全の急性増悪も含む)

成人には1 μ g/kg/minの速度で点滴静注する。病態に応じて、0.5~2 μ g/kg/minの範囲で点滴速度を調節する⁴⁾。

4) 注意点¹⁻³⁾

(1) 基本的注意点

① 心電図と血圧を厳重に監視する。

② 低血圧をきたした場合には中止し、必要な処置を行う。

③ 注入部位に痛みや発赤等がみられた場合には、注入部位を変更する。

④ 急性心不全患者や開心術後患者では、循環動態の変化のみならず、酸素環境、酸塩基平衡、電解質濃度の変化なども厳重に監視し、全身管理を行う必要がある。また、他の心不全治療法の導入も検討する。

⑤ 投与終了後に血圧が再上昇することがあるので、投与を終了する際には漸減し、終了後も血圧を管理する。

⑥ 以下の患者では慎重に投与する。

a) 肝・腎機能障害のある患者

b) 大動脈弁狭窄症の患者

c) 重篤な不整脈や低血圧が出現している急性心不全患者

d) ニトログリセリンの投与を受けている患者

⑦ 次の薬物との併用に注意する。

a) 相加的に降圧作用や陰性変力作用が増強することがある薬物

他の降圧薬、麻酔薬、 β 遮断薬等

b) 併用により本薬あるいは併用薬物の血中濃度が変化し、本薬あるいは併用薬物の作用が変化し、毒性が増強することがある薬物

シメチジン、免疫抑制薬、ジゴキシン、フェニトイン等

c) 筋弛緩薬

筋弛緩薬の作用が増強することがある。

d) ダントロレンナトリウム

高カリウム血症が起こることがある。

⑧ 遺伝性果糖不耐症の患者では、本剤の添加剤D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。

(2) 警告

脳出血急性期の患者や脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者に投与する場合には、緊急対応が可能な医療施設において、最新の関連ガイドライン^{30,31)}を参照しつつ、血圧等の患者の状態を十分にモニタリングしながら投与すること。

| | |
|---|----------------|
| (3) 禁忌 | 1 |
| ①本薬の成分に対し過敏症のある患者 | 2 |
| ②急性心不全において、高度な大動脈弁狭窄・僧帽弁狭窄、肥大型閉塞性心筋症、低血圧(収縮期血圧90mmHg未満)、心原性ショックのある患者 | 3 4 |
| ③急性心不全において、発症直後で病態が安定していない重篤な急性心筋梗塞患者 | 5 |
| (4) 副作用 | 6 |
| 麻痺性イレウス、低酸素血症、肺水腫、呼吸困難、狭心痛、血小板減少、肝機能障害、黄疸 | 7 |
| (5) 高齢者 | 8 |
| 低用量(例えば0.2~0.5μg/kg/minで点滴静注)から投与を開始し、その効果を評価しながら投与すること。 | 9 |
| (6) 妊婦 | 10 |
| ①動物実験では、妊娠末期に高用量で投与すると胎仔死亡の増加、分娩障害、出生仔の体重減少およびその後の体重増加の抑制が報告されている。 | 11 12 |
| ②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。 | 13 |
| ③乳汁中へ移行するので、授乳中の婦人への投与は避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は、授乳を避ける。 | 14 15 |
| 5) 参考文献 | 16 |
| 1) Tobias JD: Nicardipine: applications in anesthesia practice. J Clin Anesth 1995 ; 7 : 525-33 | 17 |
| 2) 塩酸ニカルジピン : 日本医薬品集, 日本医薬情報センター編, 2002(第25版), pp. 1449-1453 (添付文書解説) | 18 |
| 3) Cardene® I. V. (nicardipine hydrochloride): Physician's Desk Reference. Thomson Healthcare. 2002 (56th edition), pp3485-3487 (米国医薬品情報集) | 19 20 |
| 4) IV Nicardipine Study Group: Efficacy and safety of intravenous nicardipine in the control of postoperative hypertension. Chest 1991 ; 99 : 393-398 | 21 22 |
| 5) Elkayam U: Calcium channel blockers in heart failure. Cardiology 1998 ; 89 : 38-46 | 23 |
| 6) Hanet C, Pouleur H, Harlow BJ, et al: Effects of long-term combined dosing with nicardipine and propranolol on coronary hemodynamics, myocardial metabolism, and exercise tolerance in patients with angina pectoris: comparison with monotherapy. J Am Heart J 1988 ; 116 : 431-439 | 24 25 26 |
| 7) Koolen JJ, van Wezel HB, Visser CA, et al: Nicardipine for preservation of myocardial metabolism and function in patients undergoing coronary artery surgery. Anesthesiology 1989 ; 71 : 508-518 | 27 28 |
| 8) Mori F, Miyamoto M, Tsuboi H, et al: Clinical trial of nicardipine cardioplegia in pediatric cardiac surgery. Ann Thorac Surg 1990 ; 49 : 413-417 | 29 30 |
| 9) Hannedouche T, Delgado A, Gnionsahe A, et al: Influence of nicardipine on renal hemodynamics and segmental tubular reabsorption of sodium in humans. J Cardiovasc Pharmacol 1989 ; 14 : 856-861 | 31 32 |
| 10) Yamada Y, Furui H, Furumichi T, et al: Inhibitory effects of endothelial cells and calcium channel blockers on platelet aggregation. Jpn Heart J 1990 ; 31 : 201-215 | 33 34 |
| 11) Halpern NA, Alicea M, Krakoff LR, et al: Postoperative hypertension: a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind trial, with intravenous nicardipine hydrochloride. Angiology 1990 ; 41 : 992-1004 | 35 36 |
| 12) Dorman T, Thompson DA, Breslow MJ, et al: Nicardipine versus nitroprusside for breakthrough hypertension following carotid endarterectomy. J Clin Anesth 2001 ; 13 : 16-19 | 37 38 |
| 13) Buttet C, Cochat P, Floret D, et al: Treatment of hypertensive attacks in children with nicardipine. Pediatrie 1988 ; 43 : 447-450 | 39 |
| 14) Temple ME, Nahata MC: Treatment of pediatric hypertension. Pharmacotherapy 2000 ; 20 : 140-150 | 40 |
| 15) Flynn JT, Pasko DA: Calcium channel blockers: pharmacology and place in therapy of pediatric hypertension. Pediatr Nephrol 2000 ; 15 : 302-316 | 41 42 |
| 16) Treluyer JM, Hubert P, Jouvet P, et al: Intravenous nicardipine in hypertensive children. Eur J Pediatr 1993 ; 152 : 712-714 | 43 |
| 17) Tobias JD, Lowe S, Deshpande JK: Nicardipine: perioperative applications in children. Paediatr Anaesth 1995; 5: 171-176 (症例報告) | 44 |
| 18) Jannet D, Carbonne B, Sebban E, et al: Nicardipine versus metoprolol in the treatment of hypertension during pregnancy: a randomized comparative trial. Obstet Gynecol 1994 ; 84 : 354-359 | 45 46 |
| 19) Bateman BT, Huybrechts KF, Maeda A, et al: Calcium Channel Blocker Exposure in Late Pregnancy and the Risk of Neonatal Seizures. Obstet Gynecol. 2015 ; 126(2) : 271-278 | 47 48 |
| 20) Varon J, Marik PE: The diagnosis and management of hypertensive crises. Chest 2000 ; 118 : 214-227 | 49 |
| 21) 日本妊娠高血圧学会 : 妊娠高血圧症候群の診療指針2021. メジカルビュー社, 2021. | 50 |
| 22) Iwao T, Toyonaga A, Ikegami M, et al : Nicardipine infusion improved hepatic function but failed to reduce hepatic venous pressure | 51 |

| | |
|---|--|
| gradient in patients with cirrhosis. Am J Gastroenterol 1992 ; 87 : 326-331 | 1 |
| 23) Drici MD, Raucoules M, Jacomet Y, et al: Clinical pharmacology of nicardipine in liver transplant patients. Fund Clin Pharmacol 1993 ; 7 : 531-536 | 2 3 |
| 24) Garcia-Pagan JC, Feu F, Luca A, et al : Nicardipine increases hepatic blood flow and the hepatic clearance of indocyanine green in patients with cirrhosis. J Hepatol 1994 ; 20 : 792-796 | 4 5 |
| 25) Raucoules-Aime M, Drici M, Goubaux B, et al: Intravenous nicardipine does not alter hepatic blood flow after orthotopic liver-transplant. Intensive Care Med 1996 ; 22 : 420-425 | 6 7 |
| 26) Tobias JD, Herseys, Mencio GA, et al: Nicardipine for controlled hypotension during spinal surgery. J Pediatr Orthop 1996 ; 16 : 370-373 | 8 9 |
| 27) Hersey SL, O'Dell NE, Lowe S, et al: Nicardipine versus nitroprusside for controlled hypotension during spinal surgery in adolescents. Anesth Analg 1997 ; 84 : 1239-1244 | 10 11 |
| 28) Tobias JD: Nicardipine for controlled hypotension during orthognathic surgery. Plast Reconstr Surg 1997 ; 99 : 1539-1543 | 12 |
| 29) Tobias JD: Nicardipine to control mean arterial pressure in a pediatric intensive care unit population. Am J Anesthesiol 1996 ; 23 : 109-112 | 13 14 |
| 30) Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al: Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Stroke 2007 ; 38 : 2001-2023 (ガイドライン) | 15 16 17 18 |
| 31) Steiner T, Kaste M, Forsting M, et al : Recommen-dations for the management of intracranial haemorrhage - part Ispontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. Cerebrovasc Dis 2006 ; 22 : 294-316 (ガイドライン) | 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 |

ニコランジル nicorandil

1) 薬理作用

(1) 作用機序

硝酸薬様作用とKチャネル開口作用の双方を有することが大きな特徴である。

硝酸薬様作用により細胞内cGMP産生量が亢進し、Caポンプの活性化を経て血管平滑筋細胞内のCa濃度が低下することで、血管平滑筋を弛緩させる。これにより、おもに静脈系が拡張し、比較的太い冠血管が拡張する。

血流低下による虚血の影響を受けやすい比較的細い冠血管では、虚血に伴い細胞内ATP含量が低下する。それによりATP感受性Kチャネルが開口し、間接的に細胞内のCa流入が抑制されることで、細い冠血管が拡張する。また、ATP感受性Kチャネルの開口により、全身の動脈系の拡張が促される。

動静脈拡張薬であることが明らかになったことから、前負荷・後負荷軽減作用が検証され、近年、急性心不全治療薬としての適応も得られている。

細胞内のATP含量が低下するとATP感受性Kチャネルが開口し、Kは細胞内から細胞外へと移動し、細胞膜の過分極が起こる。結果として、細胞の脱分極時間は短縮し、ATP消費の節約となる。虚血にさらされた心筋細胞に対して同様に働くことで、心筋保護作用も有すると考えられている。

(2) 薬効

①血管拡張作用

太い冠動脈を用量依存性に拡張させる。

②冠血管攣縮抑制作用

冠動脈の部分狭窄による周期的な冠血流量の減少および心電図のSTの上昇を抑制する。メタコリン、ノアドレナリンの投与により生じる冠血管の攣縮を抑制する。

③循環動態に対する作用

安静時狭心症患者に対する0.05～0.1mg/kgの単回静注では、心拍数の増加、収縮期血圧、全身血管抵抗、脈圧係数が用量依存性に低下するが、変化は軽度であった^{1,3)}。

④プレコンディショニング作用

狭心症患者に0.08mg/kgを前処置として単回静注すると、虚血に対する細胞保護作用が示唆された⁴⁾。

(3) 薬物動態

本剤の6時間の持続静注では、血漿中濃度は投与開始後3時間でプラトーに達し、投与中止後は緩徐に低下する。主に肝臓でN-ニコチンアミドへ脱ニトロ化され、尿中に排泄される。

2) 適応

(1) 不安定狭心症

(2) 急性心不全または慢性心不全の増悪

急性心不全症例に対して0.2mg/kg/hrの投与により収縮気血圧をあまり下げずに血行動態の有意な改善を認めた⁵⁾。

(3) その他

①術中の心筋虚血の予防

a) 40歳以上の虚血性心疾患の危険因子を有した300症例の開腹手術時の検討では、本剤は術中の心筋虚血を防止した⁶⁾。

b) 248症例の解析では、術中の心筋虚血の予防効果は0.08mg/kg/hrの投与量が最も有効であった⁷⁾。

c) 本邦での虚血性心疾患の中間リスク群321症例の多施設研究では、術中に投与した群では術中および術後5日目までの心イベントの発生が少なかった⁸⁾。

②術中心筋虚血の治療

術中心筋虚血を生じた5症例の報告では、4～6mgの単回静注により、心電図のSTと循環動態は迅速に改善した⁹⁾。

③冠動脈バイパス術中の心筋保護

a) 冠動脈バイパス術を受けた成人70症例では、0.1mg/kgの投与で大動脈のクランプ解除後の心電図のSTの変化の頻度は有意に低下し、自発的な心拍再開の増加、心筋逸脱酵素の低値、カテコラミン必要量の低下などがみられた¹⁰⁾。

b) 冠動脈バイパス術を受けた100症例の検討では、冠動脈攣縮の予防効果はジルチアゼムと同等であり、心筋逸脱酵素は低値であった¹¹⁾。

④その他の心臓手術時の心筋保護

僧帽弁置換術23症例の体外循環離脱後の心筋逸脱酵素は低く、不整脈の出現頻度が低かった。

| | |
|---|----|
| 3) 用法 | 1 |
| (1) 不安定狭心症 | 2 |
| 本剤を0.01%の溶液にして、成人には2mg/hrから投与を開始する。投与量は病態に応じて適宜増減するが、最高用量は6mg/hrまでとする。 | 3 |
| (2) 急性心不全または慢性心不全の急性増悪 | 4 |
| 通常成人には0.2mg/kgを5分程度かけて緩徐に静注し、引き続き0.2mg/kg/hrで持続投与を開始する。病態に応じて0.05～0.2mg/kg/hrの範囲で調整する。(狭心症に対する用量をかなり上回ることになる) | 5 |
| 4) 注意点 | 6 |
| (1) 基本的注意点 | 7 |
| ①循環動態に特に問題のない患者では、通常の投与量による循環動態の変動は軽微である。投与中は、血圧測定と血行動態の監視を頻回に行う。投与量の調節は血行動態、症状により緩徐に行う。 | 8 |
| ②投与中に血圧低下等の異常が観察された場合や血圧低下の可能性のある患者には、減量または投与を中止する。必要に応じて昇圧薬投与などの適切な処置を行う。 | 9 |
| ③低血圧のある患者では本薬により低血圧が生じ、症状を悪化させる可能性がある。 | 10 |
| ④肝、腎機能障害のある患者では代謝、排泄機能が障害されるので、高い血中濃度で推移する可能性がある。 | 11 |
| (2) 禁忌 | 12 |
| ①シルデナフィルクエン酸塩およびグアニル酸シクラーゼ刺激剤を投与中の患者 cGMPの分解を抑制または産生を促進することから、ニコランジルとの併用で降圧作用が増強する。 | 13 |
| ②重篤な肝、腎機能障害のある患者 | 14 |
| ③重篤な脳機能障害のある患者 過度の血圧低下により脳機能障害に悪影響を及ぼす可能性がある。 | 15 |
| ④重篤な低血圧または心原性ショックのある患者 | 16 |
| ⑤Eisenmenger症候群又は原発性肺高血圧症のある患者 静脈還流減少、血圧低下、心拍出量減少が強く起こる可能性がある。 | 17 |
| ⑥右室梗塞のある患者 静脈還流量が減少し、心原性ショックをきたす可能性がある。 | 18 |
| ⑦脱水症状のある患者 静脈還流量が減少し、心拍出量減少、心原性ショックをきたす可能性がある。 | 19 |
| ⑧神経循環無力症のある患者 神経的要因により生じる病態であり、効果は不定である。 | 20 |
| ⑨閉塞隅角緑内障のある患者 眼圧を上昇させることがある。 | 21 |
| ⑩硝酸、亜硝酸エステル系薬物に対し過敏症のある患者 | 22 |
| (3) 副作用 | 23 |
| ①重大な副作用 肝機能障害、黄疸、血小板減少 | 24 |
| ②その他 血圧低下、頭痛、ふらつき感、四肢の痺れ感、嘔気、嘔吐、上腹部不快感 | 25 |
| ③本剤の錠剤において口内潰瘍、舌潰瘍、肛門潰瘍、消化管潰瘍の症例が報告されている ¹⁾ 。 | 26 |
| (4) 高齢者 | 27 |
| 高齢者では生理機能が低下し副作用の発現しやすいことが推定されるので、投与中には血行動態のモニターを頻回に行い、投与量の調節は患者の血行動態、症状を見て徐々に実施するなど慎重に行う。 | 28 |
| (5) 妊婦 | 29 |
| 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。 | 30 |
| (6) 小児 | 31 |
| 小児に対する安全性は確立していない。 | 32 |
| 5) 参考文献 | 33 |
| 1) 畑典武, 岸田浩, 安武正弘, 他: 冠動脈疾患におけるニコランジル静注の冠動脈拡張と血行動態に及ぼす影響. 脈管学 1991; 31: 333-337 | 34 |
| 2) 五明幸彦, 関口善孝, 八田和彦, 他: SG-75 注の虚血性心疾患に対する血行動態と冠動脈に及ぼす影響について. | 35 |

| | |
|--|----|
| Ther Res 1989 ; 10 1615-1620 | 1 |
| 3) 本原征一郎, 上島拓, 玉井秀男, 他 : ニコランジル静脈注射による心血行動態および冠循環動態の変化. Ther Res 1989 ; 10 : 1307-1312 | 2 |
| 4) Matsuo H, Watanabe S, Segawa T, et al: Evidence of pharmacologic preconditioning during PTCA by intravenous pretreatment with ATP-sensitive K ⁺ channel opener nicorandil. Eur Heart J 2003 ; 24 : 1296-1303 | 3 |
| 5) Minami Y, Nagashima M, Kajimoto K: Acute efficacy and safety of intravenous administration of nicorandil in patients with acute heart failure syndromes: usefulness of noninvasive echocardiographic hemodynamic evaluation. J Cardiovasc Pharmacol 2009 ; 54 : 335-340 | 4 |
| 6) 金子高穂, 林田道子, 斎藤裕, 他 : 虚血性心疾患危険因子を有する患者の開腹術におけるニコランジルの術中心筋虚血の予防効果. 麻酔 2000 ; 49 : 54-59 | 5 |
| 7) Kaneko T, Saito Y, Hikawa Y, et al: Dose-dependent prophylactic effect of nicorandil, an ATP-sensitive potassium channel opener, on intra-operative myocardial ischemia in patients undergoing major abdominal surgery. Br J Anaesth 2001 ; 86 : 332- 337 | 6 |
| 8) Kishimoto S, Seki M, Ishiguro T, et al: Nicorandil decreases cardiac events during and after noncardiac surgery. J Clin Anesth 2007 ; 19 : 44-48 | 7 |
| 9) 河村砂織, 林田真和, 折井亮, 他 : ニコランジルが奏功した術中心筋虚血の 5 症例. 麻酔 1997 ; 46 : 531-537 | 8 |
| 10) Hayashi Y, Sawa Y, Ohta S, et al: Controlled nicorandil administration for myocardial protection during coronary artery bypass grafting under cardiopulmonary bypass. J Cardiovasc Pharmacol 2001 ; 38 : 21-28 | 9 |
| 11) 朝野晴彦, 許俊鋭, 島村由起夫, 他 : 冠動脈バイパス手術におけるnicorandil 全身投与のスパズム予防, 心筋保護効果の検討. 心臓 1999 ; 31 : 75-79 | 10 |
| 12) Yamamoto K, Matsusue Y, Horita S: Nicorandil-induced oral ulceration: report of 3 cases and review of the Japanese literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2011 ; 112(6) : 754-9 (症例報告) | 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 |

ニトログリセリン nitroglycerin

●Ⅹ 産科麻酔薬の「ニトログリセリン」の頁へ

| | |
|---|----|
| 1) 薬理作用 | 1 |
| (1) 作用機序 | 2 |
| 血管内皮細胞で還元を受け一酸化窒素(NO)を生成する。一酸化窒素は血管平滑筋に移動し、cGMPを生成させ、用量依存的に血管平滑筋を弛緩させる ¹⁾ 。 | 3 |
| (2) 薬効 | 4 |
| 持続投与では、少量投与(40 μ g/min以下)で静脈を拡張させ、大量投与(200 μ g/min以上)で動脈の拡張が優位になる ²⁾ 。静脈の拡張により静脈還流が減少し、左室拡張終期圧と肺毛細管楔入圧が低下する。小動脈の弛緩により体血管抵抗、収縮期圧、平均動脈圧が低下する。さらに、冠動脈を拡張させる。前負荷・後負荷を軽減し、心筋の酸素消費量は減少し、冠動脈の拡張により心筋への酸素供給を改善させる。 | 5 |
| (3) 薬物動態 | 6 |
| ① 舌下錠 | 7 |
| 0.3mg投与(健康成人男子)後4分で血漿中濃度は最高値約1.3ng/mL、以後2相性で消失する。 | 8 |
| ② 舌下スプレー | 9 |
| 1噴霧(0.3mg)後3分で、血漿中濃度は3.08ng/mL、15分で0.3ng/mLに低下する。 | 10 |
| ③ 注射薬 | 11 |
| 4 μ g/kg静注時、半減期は α 相0.4分、 β 相5分。持続投与(100分)後の半減期4.6分である。 | 12 |
| ④ 冠動注用 | 13 |
| 半減期は α 相2.3分、 β 相11.9分(イヌ)である。 | 14 |
| ⑤ 貼付剤 | 15 |
| 1枚(25mg)貼付1時間後から除去(24時間)まで、平均0.3ng/mLの定常血漿中濃度を保ち、除去後は速やかに消失する。 | 16 |
| 2) 適応 | 17 |
| 低用量は左室充満圧の低下を、中等量は心拍出量の増加を、高用量は降圧の目的で用いる。 | 18 |
| (1) 狭心症 | 19 |
| 舌下錠、貼付剤 | 20 |
| (2) 狭心症発作の寛解 | 21 |
| 舌下スプレー | 22 |
| (3) 心筋梗塞 | 23 |
| 舌下錠 | 24 |
| (4) 手術時の低血圧維持 ³⁾ | 25 |
| 注射薬 | 26 |
| 顕微鏡下の中耳手術、脳動脈瘤のクリッピング術、形成外科の手術などで、出血量を減少させることで手術操作を容易にする目的、稀少血液型のために出血量を減少させる必要がある手術、平均血圧を低下させることで血管破裂の危険性を低下させる必要がある大動脈瘤手術、頭蓋内動脈瘤手術などで使用される。 | 27 |
| (5) 手術時の異常高血圧の救急処置 ³⁾ | 28 |
| 注射薬 | 29 |
| (6) 急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む) | 30 |
| 注射薬、ミリステープ [®] | 31 |
| 前負荷減少作用により心不全治療薬に使用される。急性肺水腫には第1選択薬である。 | 32 |
| (7) 不安定狭心症 ⁴⁾ | 33 |
| 注射薬 | 34 |
| (8) 冠動脈造影時の冠攣縮寛解 | 35 |
| (9) 心臓喘息 | 36 |
| 舌下錠 | 37 |
| (10) アカラジアの一時的な緩解 | 38 |
| 舌下錠 | 39 |
| (11) 子宮筋弛緩 ⁵⁾ | 40 |

注射薬(保険適応外である)

3) 用法

剤形によって効果の発現、持続が異なるので目的に合わせて剤形を選択する。

(1) 舌下錠(0.3mg/錠)

狭心症発作時に舌下に0.3～0.6mg(1～2錠)投与する。1～2分以内で効果は発現する。効果が不十分であれば、数分後に0.3～0.6mgを追加する。効果持続は20～30分である。発作が起これると予想される労作(食事、排便、歩行等)の前に投与し、発作予防にも用いられる。

(2) 舌下スプレー(0.3mg/1噴霧)

1回0.3mg(1噴霧)舌下投与、効果不十分の場合は1噴霧追加。口腔粘膜が乾燥しやすい高齢者に有用である。本薬はエタノールを含有するので、アルコール過敏症への使用は避ける。

(3) 注射薬(0.05%)

①手術時の低血圧維持

1～5 μ g/kg/minで開始し、目標値まで血圧を下げ、以後血圧を監視しながら点滴速度を調整する。

②手術時の異常高血圧の救急処置

0.5～5 μ g/kg/minで開始し、目標値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら点滴速度を調整する。

③急性心不全

0.05～0.1 μ g/kg/minで開始し、目標の血行動態まで血圧、左心室充満圧などを監視しながら5～15分ごとに0.1～0.2 μ g/kg/minずつ増量し、最適点滴速度を維持する。

④不安定狭心症

0.1～0.2 μ g/kg/minで開始し、発作の経過、血圧をみながら約5分ごとに0.1～0.2 μ g/kg/minずつ増量し、1～2 μ g/kg/minで維持する。効果がな場合、20～40 μ g/kgの静注を1時間ごとに併用する(静注は1～3分かけて緩徐に行う)。

(4) 冠動注用(0.5mg/10mL/アンプル)

冠動脈造影時に注射液0.2mgを、カテーテルを通し冠動注する(適宜増減)。

(5) 貼付剤

1枚5mg、25mg、27mgがあり、肝での初回通過効果を受けずに安定した血中濃度が得られる。5mgは1回1枚、1日2回、12時間ごと、25mgまたは27mgは1回1枚、1日1回、胸部、上腹部、背部、上腕部、大腿部に貼付する(適宜増減)。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①投与中は血行動態を監視することが原則である。急性心不全に用いる場合には肺動脈カテーテル等を使用し、肺動脈拡張期圧、肺動脈楔入圧等の血行動態を監視しながら投与し、循環機能検査、動脈血ガス分析、尿量の測定を行うなど、全身状態を十分に評価しながら投与する。

②血圧低下が過度の場合には投与を中止し、輸液、昇圧薬などで速やかに対処する。

③塩化ビニル製の輸液容器および輸液セットに吸着するので、吸着しないガラス製、ポリエチレン製、ポリプロピレン製の器具を使用する。塩化ビニルへの吸着率は、点滴速度に影響され、塩化ビニル管100cmでは点滴速度60mL/hr(1mL/min)以上であれば、投与量の80%以上が静脈内に注入される。吸着率は濃度で変化しないが、輸液セットが長くなるほど吸着率は高くなるので注意する。塩化ビニル管120cmでは150mL/hr(2.5mL/min)以上であれば80%以上が静脈内に注入される⁶⁾。高用量が必要な場合(350 μ g/min以上)は、しばしば吸着による薬物の喪失または硝酸薬耐性が原因である²⁾。

④高い頻度で硝酸薬耐性が出現するので、毎日8～12時間投与を中止することが必要である⁷⁾。

(2) 禁忌

注射薬、冠動注用は⑤、⑥は慎重投与。

①硝酸・亜硝酸エステル系薬物およびその添加成分に対し過敏症の既往歴のある患者

②閉塞隅角緑内障

脈絡膜の血管を拡張し、容積が増大し、眼圧を上昇させる可能性がある。閉塞隅角緑内障は、緑内障でも重篤で失明の危険性が高い。

③高度の貧血

血圧低下により貧血症状(眩暈、立ち眩み等)を悪化させる可能性がある。

④ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬物(シルденаフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル)投与中の患者
本薬はcGMPの産生を促進し、ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬物はcGMPの分解を抑制するので、両薬の併用により降圧作用が増強し、重篤な血圧低下、ショックを生じる可能性がある。

⑤重篤な低血圧または心原性ショックの患者

さらに血圧を低下させ、症状を悪化させる可能性がある。

| | |
|--|----------------------|
| ⑥頭部外傷または脳出血のある患者 | 1 |
| 脳血流量を増加させるので、頭蓋内圧上昇を悪化させる危険性がある ⁸⁾ 。 | 2 |
| (3) 慎重投与、併用注意 | 3 |
| ①急性呼吸促進症候群 | 4 |
| 肺内シャントを増加させ、低酸素血症を助長する ⁹⁾ 。 | 5 |
| ②肝障害患者 | 6 |
| 高い血中濃度が持続する可能性があり、副作用の発現の危険性がある。 | 7 |
| ③ヘパリンの作用を減弱させる ¹⁰⁾ 。 | 8 |
| ④アルコール、利尿薬、他の硝酸・亜硝酸エステル系薬物、降圧作用および血管拡張作用を有する薬との併用で血圧低下が増強することがある。 | 9 10 |
| (4) 副作用 | 11 |
| ①急激な血圧低下 | 12 |
| ②頭痛 | 13 |
| ③メトヘモグロビン血症 | 14 |
| 代謝産物の無機亜硝酸塩が蓄積し、メトヘモグロビンを生じる可能性がある ⁶⁾ 。 | 15 |
| ④反射性頻脈 | 16 |
| 頻脈により心筋の酸素消費量が増加する。 β 遮断薬が有用である。 | 17 |
| ⑤その他 | 18 |
| a) 循環器 | 19 |
| 不整脈、低血圧、中心静脈圧上昇、復圧遷延、期外収縮 | 20 |
| b) 血管系 | 21 |
| 静脈炎 | 22 |
| c) 呼吸器 | 23 |
| 動脈血酸素分圧低下 | 24 |
| d) 腎 | 25 |
| 乏尿、無尿、代謝性アシドーシス | 26 |
| e) 精神神経 | 27 |
| 痙攣、頭痛・頭重感、倦怠感、胸部不快感、あくび、覚醒遅延 | 28 |
| f) 消化器 | 29 |
| 嘔気・嘔吐、口内乾燥感 | 30 |
| (5) 高齢者 | 31 |
| 肝機能低下の可能性が高いので、高い血中濃度持続の可能性がある。 | 32 33 |
| 5) 参考文献 | 34 |
| 1) Harrison DG, Bates JN: The nitrovasodilators: new ideas about old drugs. <i>Circulation</i> 1993 ; 87 : 1461-1467 | 35 |
| 2) Marino PL: The ICU book, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott W&W, 1998, pp288-292 | 36 |
| 3) 山村秀夫, 花岡一雄, 西立野研二, 他 : NK-843の麻酔時血圧管理における臨床的検討 - 有効性, 安全性, 用法, 用量について -. <i>医学と薬学</i> 1981 ; 6 : 1410-1425 | 37 38 |
| 4) 加藤和三, 飯沼宏之, 茅野真男, 他 : 不安定狭心症に対するニトログリセリン注射剤の効果 - 多施設共同試験 -. <i>循環器科</i> 1989 ; 25 : 305-315 | 39 40 |
| 5) 村越毅 : 超低出生体重児の帝王切開. <i>周産期医学</i> 2003 ; 33 : 1013-1016 | 41 |
| 6) 住吉徹哉, 松本直行, 松村研二, 他 : 静注用ニトログリセリンの輸液セットへの吸着とその対策. <i>ICU とCCU</i> 1987 ; 11 : 245-252 | 42 |
| 7) Mangione NJ, Glasser SP : Phenomenon of nitrate tolerance. <i>Am Heart J</i> 1994 ; 128 : 137-146 | 43 |
| 8) Curry SC, Arnold-Cappell P : Nitroprusside, nitroglycerin and angiotensin-converting enzyme inhibitors. In: Blumer JL, Bond GR, eds. <i>Toxic effects of drugs used in the ICU. Crit Care Clin</i> 1991 ; 7 : 555-582 | 44 45 |
| 9) Radermacher P, Santak B, Becker H, et al : Prostaglandin F1 and nitroglycerin reduce pulmonary capillary pressure but worsen ventilation-perfusion distribution in patients with adult respiratory distress syndrome. <i>Anesthesiology</i> 1989 ; 70 : 601-606 | 46 47 |
| 10) Brack MJ, More RS, Hubner PJB, et al : The effect of nitrate preparations on plasma heparin concentrations and the activated partial thromboplastin time. <i>Postgrad Med J</i> 1994 ; 70 : 100-103 | 48 49 50 51 |

ニトロプルシドナトリウム sodium nitroprusside

1) 薬理作用

(1) 作用機序

ニトロプルシド分子から一酸化窒素ラジカル(NO)が遊離する。一酸化窒素ラジカルは細胞内可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化させ、細胞内cGMPを増加させる。cGMPは筋小胞体のCa²⁺ATPポンプを活性化して細胞内カルシウム濃度を減少させることにより、血管平滑筋を弛緩させ、血圧を低下させる^{1,2)}。

(2) 薬効

即効性、短時間作用性と強力な降圧効果を有する。ニトログリセリンと比較して、より短時間で強力な降圧効果が得られ、低血圧から投与前の血圧にまで戻る回復時間が短い。

① 体血管系への作用

直接的に細動脈および静脈を拡張させる²⁾。動脈系の拡張は、血行動態的には血圧低下、体血管抵抗減少が生じる。静脈の拡張により静脈還流量が減少する。中心静脈圧、肺動脈拡張期圧、肺動脈楔入圧などの前負荷の指標が低下する。静脈還流量が低下することにより、1回拍出量が低下する。

② 心臓への影響

冠動脈拡張を起こす。ニトログリセリンは冠動脈でも太い冠動脈を拡張するが、末梢の冠動脈も拡張させ、冠血管抵抗を減少させることにより冠血流量を増加させる。病態により、冠動脈盗血現象を起こすことがある。虚血があると、虚血部位が拡大する可能性がある。圧受容体の感受性を亢進させて心拍数を増加させる³⁾。

③ 脳血管への影響

脳血管を拡張させ、脳血流量および頭蓋内血流量を増加させる。このため頭蓋内コンプライアンスが低下した患者では、頭蓋内圧亢進症を起こす可能性がある。頭蓋内圧に対する影響は、急速投与で起こりうる。頭蓋内圧が上昇しているなど頭蓋内コンプライアンスが低下している患者には、緩徐に投与すべきである。

④ 肺血管系への影響

肺動脈拡張、肺動脈圧低下が起こるので、肺高血圧症の治療には有用である。低酸素肺血管収縮(HPV)を抑制するので、シャント血流が増加して血液酸素化の障害をきたすことがある。

⑤ 血液への影響

血小板凝集を抑制し、出血時間を延長させる。この血小板凝集抑制作用は用量依存性であり、実際には臨床的に問題になることはない。

(3) 薬物動態

30～40秒で効果発現がみられ1～4分で最大効果が得られる。除去半減期は3～4分と短い。作用持続時間は1～10分である。血中のチオール化合物などの還元物質により非酵素的に代謝され、シアンを遊離する。シアンの大部分は肝臓のロダナーゼにより硫黄供与体と反応して、毒性の低いチオシアンとなり主として尿中に排泄される。シアンの一部は赤血球内に移行し、毒性の低いシアノメトヘモグロビンになる。

2) 適応

(1) 術中異常高血圧

(2) 低血圧麻酔の導入

(3) (特殊な病態として)褐色細胞腫の際にみられる高血圧クリーゼ、解離性大動脈瘤での血圧管理

3) 使用法

通常の投与量は0.25～0.5μg/kg/minである。投与開始前の血圧や年齢、基礎疾患などを考慮して開始速度を決定する。その後血圧変化に応じて投与量を調節する。通常は0.5～2.5μg/kg/minの投与量で血圧調節は可能である。シアン中毒の危険もあり、最高投与量は3μg/kg/minとする。

本邦で開発されたニトロプルシドナトリウム注射剤は、光分解に対して抵抗性であるという利点を持っている⁴⁾。また、光に対する安定性を向上させるためにカルバソクロムスルホン酸を添加している。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

著明な低血圧とシアン中毒の発生に注意する。

(2) 禁忌

①脳に高度な循環障害のある患者

②甲状腺機能不全の患者

代謝物のチオシアンはヨウ素と競合して甲状腺へのヨウ素の取り込みを阻害する。

③Leber視神経萎縮症やタバコ弱視患者

ロダナーゼが欠損していることがあるので、禁忌である⁵⁾。

④肝不全、腎不全患者

シアン中毒を起こす危険が大きいことに留意する必要がある。

⑤ホスホジエステラーゼ阻害剤またはグアニル酸シクラーゼ刺激剤を投与中の患者

併用により降圧効果が増強される。

(3) 副作用

シアン中毒がある。総投与量が多くなれば、シアン中毒を起こす可能性がある⁶⁾。8 μ g/kg/min以上の投与量⁷⁾あるいは総投与量が500 μ g/kgを超えた場合には⁸⁾シアン中毒を起こす可能性が示唆される。シアンがチオシアンになるためには硫黄が必要である。低栄養、利尿薬の使用、手術などで硫黄の体内蓄積量が少なくなっている場合には、シアン中毒が起こりやすい⁹⁾。総投与量が多くなった場合には、常にシアン中毒の可能性を考慮しておく必要がある。耐薬性の出現、代謝性アシドーシスの進行、静脈血酸素含量の上昇および心電図ST-T変化などがあらわれた場合にはシアン中毒を疑う。シアン中毒が起こると、ミトコンドリアにおける内呼吸が障害されるため嫌気性代謝が起こり、代謝性アシドーシスとなる。細胞での酸素消費が障害され酸素が消費されないために、混合静脈血酸素飽和度は上昇する。シアン中毒が疑われる場合は、投与を中止し、100%酸素による人工呼吸を施行する。亜硝酸アミルの吸入を行う。チオ硫酸ナトリウム150~200mg/kgを15分かけて静注する。投与中止後に投与前よりも血圧が上昇するリバウンド現象をきたすことがある。

(4) 高齢者

高齢者では血圧が下降しやすいので注意する必要がある。高血圧の既往があり降圧薬を服用している場合は特に注意が必要である。

(5) 妊婦

妊娠中毒症患者では高血圧がみられる。強い血管収縮によるものであり、循環血液量は減少している。子宮胎盤循環を通過して胎児に移行する。胎児の低血圧やシアン中毒を起こす危険がある。ただし、通常の投与量では胎児のシアン中毒は起こらない。乳汁に移行するので、妊婦での使用はできるだけ短時間にする。

(6) 小児

小児での使用は十分に注意する必要がある。血圧のコントロールには、成人より多い1~2 μ g/kg/minの量が投与される。投与量が多くなり、シアン中毒が発生しやすいので早期発見のため、パルスオキシメータで酸素飽和度を厳重にモニタリングする必要がある。

5) 参考文献

- 1) Friederich JA, Butterworth JF: Sodium nitroprusside : twenty years and counting. *Anesth Analg* 1995 ; 81 : 152-162
- 2) Tinker JH, Michenfelder JD: Sodium nitroprusside : pharmacology, toxicity and therapeutics. *Anesthesiology* 1976 ; 45 : 340-354
- 3) Chen RYZ, Matteo RS, Fan F-C, et al: Resetting of baroreceptor sensitivity after induced hypotension. *Anesthesiology* 1982 ; 56 : 29-35
- 4) 東俊晴, 弓削孟文 : MR7S1 の抗光分解能. *麻酔と蘇生* 1996 ; 32 : 327-330
- 5) Cohn JN, Burke LP : Nitroprusside. *Ann Intern Med* 1979 ; 91 : 752-757
- 6) Vesey CJ, Cole PV, Simpson PJ, et al: Cyanide and thiocyanate concentrations following sodium nitroprusside infusion in man. *Br J Anaesth* 1976 ; 49 : 419-424
- 7) Michenfelder JD, Tinker JH : Cyanide toxicity and thiosulfate protection during chronic administration of sodium nitroprusside in the dog: correlation with a human case. *Anesthesiology* 1977 ; 47 : 441-448
- 8) Aitken D, West D, Smith F, et al: Cyanide toxicity following nitroprusside induced hypotension. *Can Anaesth Soc J* 1975 ; 22 : 553-560
- 9) Ivankovich AD, Braverman B, Stephens TS, et al: Sodium thiosulfate disposition in humans: relation to sodium nitroprusside toxicity. *Anesthesiology* 1983 ; 58 : 11-17

ニフェジピン nifedipine

1) 薬理作用

(1) 作用機序

ジヒドロピリジン系の選択的カルシウム拮抗薬であり、膜電位依存性L型カルシウムチャネルを介した血管平滑筋および心筋細胞内へのCa²⁺の流入を特異的に遮断し、筋原線維ATPaseの活性化を阻害することで、筋収縮を抑制する。

(2) 薬効

主として冠動脈や抵抗血管である全身細動脈の血管平滑筋を弛緩させることで血管抵抗を低下させ、心筋酸素需給バランスを改善する作用と抗高血圧作用を示す。他のカルシウム拮抗薬に比し、血管拡張作用が最も強く、房室伝導抑制作用や心筋収縮力抑制作用は弱い。

(3) 薬物動態

5mgの経口投与後の最高血中濃度は67ng/mL、10mgでは132ng/mLで最高血中濃度到達時間は1時間である。血中消失半減期は α 相で54分、 β 相で62分である。

2) 適応

(1) 本態性高血圧症、腎性高血圧症

(2) 狭心症

以前は、適応外であったが、手術時の異常高血圧の救急処置に使用されてきたり。また、手術時の異常高血圧時以外にも高血圧脳症、妊娠高血圧症候群時の高血圧などの救急処置として長い間広く用いられている^{2,3)}。しかし、ニフェジピン舌下投与よりも静注薬の有効性が示されている⁴⁾。したがって、現時点では手術時の異常高血圧の救急処置に適応のある他の薬物が使用可能であり、本薬を用いる必然性はない。使用時には本薬の特徴等を理解し、慎重に投与する必要がある。

(3) 切迫早産(適外用使用)

国外では、塩酸リトドリンよりも母体副作用が少ないことから、子宮収縮抑制剤として本剤が使用されている⁵⁾。

3) 用法

通常の用法は経口投与である。

(1) 高血圧症

20～40mgを1日1回経口投与。必要に応じ漸次増量する。

(2) 狭心症

40mgを1日1回経口投与、症状に応じ適宜増減するが、最高用量は1日1回60mgとする。

従来は速効性を期待する場合はカプセルをかみ砕いた後、口中に含むか飲み込ませることもできた。しかし、2002年9月の添付文書の改訂により「速効性を期待した本薬の舌下投与(カプセルをかみ砕いた後、口中に含むかまたは飲み込ませること)は過度の降圧や反射性頻脈をきたすことがあるので用いないこと。」と使用上の注意が強調された。このため他に適切な薬物がある場合は本薬の速効性を期待した使用は適応がないと考えられる。カプセルの投与経路により血中濃度は変化し、かみ砕いた後飲み込んだ場合に最も血中濃度は早く上昇し(高血圧症における有効血中濃度は12ng/mLであり、10分後にはこの濃度を超している)、経口投与での血中濃度の上昇は遅延するが、最高血中濃度は最も高くなる⁶⁾。口腔粘膜からの吸収は少なく、消化管で多くが吸収される。カプセル内容物を舌下または鼻腔内に投与すると血中濃度が速やかに上昇したとする報告もある⁷⁾が、投与方法による血中濃度の上昇、効果発現には異なった結果がみられている⁸⁾。いずれの投与方法でも注意深く血圧の変動を観察する必要がある。

4) 注意点

(1) 重要な基本的注意点

本薬は、米国FDAは過度の低血圧や脳虚血を起こす可能性があり、検討が不十分であるので高血圧の救急治療法と認めておらず、使用を中止すべきであるという報告もある⁹⁾。使用に際しては注意深く慎重に行い、目的の降圧レベルに達し、副作用のないことを常に確認する必要がある。過度の血圧低下を起こし、ショック症状や一過性の意識障害、脳梗塞があらわれることがあるので注意する。使用方法で述べたように速効性を期待する舌下投与は用いないのが望ましい。

(2) 禁忌

① 急性心筋梗塞の患者(徐放剤を除く)

急性心筋梗塞、不安定狭心症に対して本薬の速効製剤(徐放剤を除く)を使用していた群では病態や症状が悪化し、非心臓死を含む全死亡のリスク比が上昇することが示された¹⁰⁾ので、1996年7月より急性心筋梗塞患者への投与が禁忌となった。

② 心原性ショックの患者

| | |
|--|----|
| ③妊婦(妊娠20週未満)又は妊娠している可能性のある婦人 | 1 |
| ④本薬に対して過敏症の既往歴のある患者 | 2 |
| (3) 慎重投与 | 3 |
| ①大動脈弁狭窄、僧帽弁狭窄、肺高血圧のある患者 | 4 |
| 血管拡張作用により重篤な血行動態の悪化を招くおそれがある。 | 5 |
| ②過度に血圧の低い患者 | 6 |
| 過度の血圧低下、反射性頻脈により症状が悪化する可能性があるので注意する。 | 7 |
| ③うっ血性心不全患者 | 8 |
| 症状が悪化することがあるので注意が必要である。 | 9 |
| ④腎機能障害患者 | 10 |
| 過度の血圧低下による腎機能の悪化の可能性がある。 | 11 |
| ⑤透析中の患者 | 12 |
| 循環血液量の減少により過度の血圧低下が生じる可能性があり、少量から始める。 | 13 |
| ⑥肝機能障害患者 | 14 |
| 最大血中濃度と生物学利用率が上昇することがあり、少量より投与を開始する。 | 15 |
| ⑦カルシウム拮抗薬の投与を急に中止した場合は症状が悪化した報告があるので注意する。 | 16 |
| (4) 相互作用 | 17 |
| 本薬は主にチトクロームP-450 3A4(CYP3A4)により代謝される。 | 18 |
| ①グレープフルーツジュースとの同時服用で本薬の血中濃度が上昇した報告があるので注意する。 | 19 |
| ②ジゴキシンと併用するとジゴキシンの血中濃度が上昇するので注意する。 | 20 |
| (5) 副作用 | 21 |
| ①血管拡張に伴う副作用は治療効果と重なるので注意し、判断する。 | 22 |
| ②重大な副作用として紅皮症(剥脱性皮膚炎)、無顆粒球症、血小板減少、肝機能障害、黄疸、意識障害が報告されている。 | 23 |
| (6) 高齢者 | 24 |
| 高齢者では過度の低血圧により脳梗塞が生じる危険性があるので少量から投与を開始する。高齢者の高血圧患者では、本薬を服用した群での生存率が他の降圧薬服用群の生存率に比し、低かったという報告がある ¹⁾ 。 | 25 |
| 26 | 26 |
| (7) 妊婦 | 27 |
| 妊娠20週未満の妊婦には、動物実験での催奇形性が報告されているので投与しない。わが国では平成23年6月に、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみという条件付きで、妊娠20週以降の妊婦への投与が可能となった。即効性のニフェジピンは過度な降圧と血圧再上昇を招きやすいため、使用すべきでない。 | 28 |
| 29 | 29 |
| 30 | 30 |
| 31 | 31 |
| 5) 参考文献 | 32 |
| 1) Adler AG, Leahy JJ, Cressman MD : Management of perioperative hypertension using sublingual nifedipine : experience in elderly patients undergoing eye surgery. Arch Intern Med 1986 ; 146 : 1927-1930 | 33 |
| 34 | 34 |
| 2) Garcia JY Jr, Vidt DG : Current management of hypertensive emergencies. Drugs 1987 ; 34 : 263-278 | 35 |
| 36 | 36 |
| 3) Gifford RW Jr : Management of hypertensive crises. J Am Med Assoc 1991 ; 266 : 829-835 | 37 |
| 38 | 38 |
| 4) Manzur-Verastegui S, Mandeville PB, Gordillo-Moscoso A, et al : Efficacy of nitroglycerine infusion versus sublingual nifedipine in severe pre-eclampsia : a randomized, triple-blind, controlled trial. Clin Exp Pharmacol Physiol 2008 ; 35 : 580-585 | 39 |
| 40 | 40 |
| 5) Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DN : Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. The Cochrane database of systematic reviews 2014, 2014(6) : Cd002255 | 41 |
| 42 | 42 |
| 6) McAllister RG Jr : Kinetics and dynamics of nifedipine after oral and sublingual doses. Am J Med 1986 ; 81(Suppl 6A) : 2-5 | 43 |
| 44 | 44 |
| 7) Kubota R, Komiyama T, Shimada H : Evaluation of the method for nifedipine administration for a rapid onset of clinical effect : a clinical study in normal volunteers. Yakugaku Zasshi 2001 ; 121 : 355-364 | 45 |
| 46 | 46 |
| 8) van Harten J, Burggraaf K, Danhof M, et al : Negligible sublingual absorption of nifedipine. Lancet 1987 ; 2 : 1363-1365 | 47 |
| 48 | 48 |
| 9) Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, et al : Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? J Am Med Assoc 1996 ; 276 : 1328-1331 | 49 |
| 50 | 50 |
| 10) Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV : Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation 1995 ; 92 : 1326-1331 | 51 |
| 52 | 52 |
| 11) Pahor M, Guralnik JM, Corti MC, et al : Long-term survival and use of antihypertensive medications in older persons. J Am Geriatr Soc 1995 ; 43 : 1191-1197 | 53 |

ノルアドレナリン noradrenaline (別名:ノルエピネフリン norepinephrine)

1) 薬理作用

(1) 作用機序

内因性カテコラミンであり、交感神経節後線維や副腎髄質でドパミンから合成される。 β 1刺激により陽性変力作用と陽性変時作用を示し、末梢の α 1受容体に働いて強力な末梢血管収縮作用を示す。

カテコラミンはアドレナリン受容体(α 1、 α 2、 β 1、 β 2)と結合して種々の生理作用を示す。心筋に存在する β 受容体の大部分は β 1受容体であり、心筋収縮増強作用(陽性変力作用)、心筋弛緩速度増加、心拍数増加、刺激伝導速度増加を發揮する。一方、血管平滑筋に存在する β 2受容体刺激は末梢血管拡張作用を示す。血管平滑筋に存在する α 1受容体刺激は血管収縮を示し、心筋 α 1受容体刺激では軽度の収縮性の増強を示す¹⁾。

(2) 薬効

心血管系への作用を有する。

- ① α 1および β 1アドレナリン受容体を介して、血管と心臓の受容体に直接作用する。 α 1刺激により容量血管、抵抗血管がともに収縮し、末梢血管抵抗が増大することで収縮期・拡張期圧ともに血圧が上昇する。心拍量は末梢血管抵抗、左室機能、頸動脈洞あるいは大動脈の圧受容体反射に依存して増加または減少する。肝腎などの腹部臓器、皮膚、骨格筋の血流は減少する²⁾。
- ② 心臓の β 1アドレナリン受容体への作用はアドレナリンほど強くないとされるが、これは強い血管収縮作用により迷走神経反射が生じ、心機能を神経因性に抑制することが要因と考えられている²⁾。一方で、アドレナリンと同等の β 1受容体への親和性をもつとの報告もある。
- ③ 末梢血管収縮による血圧上昇と細い冠動脈が β 2刺激により拡張するため²⁾、冠血流は通常増加する。そのため、心筋虚血による低血圧時には、血圧上昇により心筋の酸素供給が増加し心筋酸素需給バランスが改善するが、過量投与で β 1アドレナリン作用が強くと発現すると、頻脈や心筋の過収縮により心筋酸素消費量が増大し心筋虚血が増悪する可能性もある。
- ④ 心筋の感受性を亢進させるので、ジギタリス製剤、揮発性吸入麻酔薬、急性心筋梗塞などで心筋の興奮性が亢進しているときは心室性不整脈が起こりやすい。
- ⑤ 肺動脈への収縮作用は体血管への作用に比べて弱く、慢性肺高血圧患者では肺体血圧比が悪化しない可能性が高い³⁾。
- ⑥ 気管支や末梢血管の β 2アドレナリン受容体への作用は弱い。
- ⑦ 代謝への作用
アドレナリンより代謝への影響は少ないが、 β 1アドレナリン作用により血糖値と乳酸値が上昇する。

(3) 薬物動態

- ① 静注での効果発現は非常に早い。作用は一過性で、血圧上昇作用は注入中止1~2分以内に消失する。皮下投与では血管収縮作用のために血中への吸収は遅い。
- ② 緊急時には静注すべきである。経口投与は無効である。
- ③ ノルアドレナリンはカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ、モノアミノオキシダーゼにより速やかに代謝・不活化され、尿中に排泄される。

2) 適応

(1) 各種疾患に伴う急性低血圧またはショックの補助治療^{1,2,4,5)}

- ① 種々のショック(心筋梗塞、敗血症、アナフィラキシー)あるいは循環血液量低下を伴う急性低血圧、麻酔時の急性低血圧などで、原因に対する治療に反応しない血圧低下に対し、昇圧目的で使用される。強度の末梢血管収縮が起こっているときは有効でなく、逆効果であることがある。低容量性のショックの場合は比較的禁忌である。

② 敗血症性ショック

成人の敗血症性ショックでは、血管収縮薬の第一選択として推奨されている⁵⁾。小児でも循環動態に応じてアドレナリンかノルアドレナリンを選択することが弱く推奨されている⁵⁾。

③ 心原性ショック

他の強心薬の使用ならびに循環血液量の補正でもショックからの離脱が困難な患者への使用が本邦のガイドラインで推奨されている¹⁾。しかし、エピネフリンを対照薬としたRCTで心筋梗塞後の難治性心不全の発生率がノルアドレナリン群で低かったことから、最新の複数の国際的なガイドラインでは心筋梗塞後の心不全に対する第一選択として推奨されている⁴⁾。

④ 心臓手術後の心原性ショックやVasodilatory shock

第一選択として推奨されている⁴⁾。

⑤ 出血性ショック

欧州の外傷ガイドラインでも、出血がコントロールされるまでの輸液制限時に、血圧維持を目的とした血管収縮薬の併用は強く推奨されている⁶⁾。

⑥ 脊髄くも膜下麻酔や全身麻酔時の低血圧

血管内容量に十分な注意を払いながら使用する。

⑦ 局所麻酔薬の作用延長

局所麻酔薬に添加すると、局所麻酔薬の血管内吸収を抑制し、作用持続時間を延長し、局所麻酔薬の血中濃度の上昇を抑制し、局所麻酔薬中毒の危険性を低下させる可能性がある。

3) 用法

(1) 点滴静注

必要最少有効量を短時間投与する。

① 成人

通常0.02～0.2μg/kg/minで投与する。心不全のガイドラインでは0.05～0.3μg/kg/min程度とされるが、敗血症ガイドラインでは投与量の推奨はない¹⁵⁾。ノルアドレナリンの血管収縮作用は用量依存性で0.5～1.0μg/kg/minまでは効果が得られるが、増量に伴いβ1アドレナリン作用も増強する²⁾。そのため高用量投与が必要な場合は、不整脈の発生や心筋酸素需給バランスの悪化に注意を払うとともに、バソプレシンなど他の血管収縮薬の併用を考慮する。なおvasodilatory shockに対して4μg/kg/min以上への増量でも血管の張力と血圧が上昇したとの報告もある。ノルアドレナリン投与時は血圧を経時的に測定し、投与量は適宜調節する。

② 小児

小児の敗血症性ショックでは0.05～0.3μg/kg/minで投与する⁵⁾。

(2) 皮下注

成人では1回0.1～1mgを皮下注する。年齢、症状により適宜増減する。

4) 注意点

(1) 重要な基本的注意点

① ショック治療の原則は気道確保、輸液および心拍出量の増加と昇圧である。ショック時の循環動態は原因および病期により異なるので、昇圧薬の選択と使用時期には十分注意する。本薬は血圧下降に対する応急処置薬として用いる薬物であり、輸血または輸液に代わるものではない。

② 過度の昇圧反応を起こし、肺水腫、不整脈、心停止が起こることがあるので、過量投与に注意する。

③ 静注する場合には、血圧の異常な上昇をきたさないよう慎重に投与する。

④ 過度の血圧上昇を生じた場合には、α遮断薬(フェントラミン等)を使用する。

⑤ 血管外に漏出した場合、局所の壊死が起こることがある。

(2) 禁忌・慎重投与

αアドレナリン作動薬は心筋の感受性を亢進させ、不整脈の閾値を低下させる。その作用は他の薬物との相互作用により増強される⁷⁾。

① ハロゲン含有吸入麻酔薬投与中の患者

手術中に術野の出血予防目的で局所に使用されることがある。揮発性吸入麻酔薬は心筋のカテコラミンに対する感受性を亢進させ、心室性不整脈、心室細動を起こす危険性が增大する。ハロタンが心筋のカテコラミンへの感受性を最も亢進させる。セボフルラン、デスフルランはハロタンに比べて安全とされている。しかし、セボフルラン、デスフルランによる全身麻酔中に本薬を併用したときの不整脈の報告が散見されるので、希釈濃度、投与速度、総投与量に留意し慎重に投与する。

② 他のカテコラミン製剤投与中の患者

不整脈、心停止が起こることがあるので、蘇生等の緊急時以外には併用しない。

《原則禁忌》

① コカイン中毒

コカインは中枢作用、交感神経刺激作用を有するので、本薬の作用が増強し、症状が悪化する可能性がある。

② 心室性頻拍

心拍出量、脳血流等が減少し、症状が悪化する可能性がある。

《慎重投与》

① 高血圧、動脈硬化症、甲状腺機能亢進症、高齢者

② 心疾患、徐脈のある患者

(3) 相互作用

次の薬物との併用により本薬の作用が増強され、血圧が異常に上昇することがあるので注意する。

① モノアミンオキシダーゼ阻害薬

| | |
|--|----|
| 代謝阻害により、本薬の濃度が上昇するためと考えられる。 | 1 |
| ②三環系抗うつ薬(イミプラミン、アミトリプチリン等) | 2 |
| これらの薬物がアドレナリン作動性神経終末でのノルアドレナリンの再取り込みを阻害し、シナプスでのカテコラミン濃度を上昇させるためと考えられている。 | 3 |
| | 4 |
| ③分娩促進薬(オキシトシン、エルゴタミン製剤) | 5 |
| これらの薬物の平滑筋収縮作用により、血圧上昇作用が増強すると考えられている。 | 6 |
| ④抗ヒスタミン薬(クロルフェニラミン等) | 7 |
| 抗ヒスタミン薬によりヒスタミンの毛細血管拡張が抑制され、血圧上昇作用が増強すると考えられている。 | 8 |
| ⑤甲状腺製剤(チロキシン等) | 9 |
| 心筋虚血発作が起こることがあるので慎重に投与する。甲状腺ホルモンは、心筋の β 受容体数を増加させ、カテコラミン感受性が増大すると考えられている。 | 10 |
| | 11 |
| ⑥スピロラクトン | 12 |
| 本薬の血管反応性を低下させることがある。スピロラクトンにより動脈血管平滑筋内のナトリウムが減少し、内因性昇圧物質、交感神経刺激に対する血管反応が低下すると考えられている。 | 13 |
| | 14 |
| (4) 副作用 | 15 |
| ①循環器 | 16 |
| 徐脈、心悸亢進、胸内苦悶、血圧異常上昇、呼吸困難 | 17 |
| ②精神神経系 | 18 |
| 頭痛、眩暈、不安、振戦 | 19 |
| ③消化器 | 20 |
| 嘔気、嘔吐 | 21 |
| ④その他 | 22 |
| 羞明、悪寒、鳥肌 | 23 |
| (5) 高齢者 | 24 |
| 高齢者では原則的に禁忌とされる高血圧、動脈硬化症、重症不整脈など合併症があることが多く、過度の昇圧反応が起こる可能性があるため、慎重に投与する。 | 25 |
| | 26 |
| (6) 妊婦 | 27 |
| 妊婦には投与しない。子宮動脈の収縮により胎児仮死が起こることがある。しかし近年のメタ解析で、帝王切開時の低血圧に対してノルアドレナリンはフェニレフリンと同等の効果が得られる一方、徐脈や術中嘔気嘔吐などの副作用が少なく安全に使用できることが示されている ⁸⁾ 。 | 28 |
| | 29 |
| | 30 |
| (7) 小児 | 31 |
| 体血管抵抗の低下した敗血症性ショック、脊髄ショック、アナフィラキシーショック、蘇生後の血圧安定化のために、尿量と代謝性アシドーシスの程度を注意深く監視しながら投与する。 | 32 |
| | 33 |
| | 34 |
| 5) 参考文献 | 35 |
| 1) 日本循環器学会：急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版), 2018, pp86 | 36 |
| 2) 土田英昭：心血管作動薬(For professional Anesthesiologists), 克誠堂出版, 2013, pp133-42 | 37 |
| 3) Price LC, Wort SJ, Finney SJ, et al. Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literature review. Critical care (London, England). 2010 ; 14(5) : R169 | 38 |
| | 39 |
| 4) Russell JA. Vasopressor therapy in critically ill patients with shock. Intensive care medicine. 2019 ; 45 : 1503-17 | 40 |
| 5) 日本集中治療医学会：日本版敗血症ガイドライン2020, 2020 | 41 |
| 6) Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. Critical care (London, England). 2019 ; 23 : 98 | 42 |
| | 43 |
| 7) Kulier AH, Tumer LA, Vodanovic S, et al : Multiple agents potentiate α 1-adrenoceptor-induced conduction depression in canine cardiac Purkinje fibers. Anesthesiology 2000 ; 92 : 1713-1721 (実験動物) | 44 |
| | 45 |
| 8) Xu S, Shen X, Liu S, Yang J, et al. Efficacy and safety of norepinephrine versus phenylephrine for the management of maternal hypotension during cesarean delivery with spinal anesthesia: A systematic review and meta-analysis. Medicine. 2019 ; 98(5) : e14331 | 46 |
| | 47 |
| | 48 |
| | 49 |
| | 50 |
| | 51 |

バソプレシン vasopressin

●[XII その他の「バソプレシン」の頁へ](#)

1) 薬理作用

(1) 作用機序

- ①抗利尿ホルモン(ADH)であり、視床下部で合成され、下垂体後葉の神経終末に貯蔵されている。血漿浸透圧の上昇、血液量の減少で分泌が促進される。7回膜貫通型受容体(G蛋白質共役受容体)に属する、V1a(V1)、V1b(V3)、V2受容体の存在が知られている。V1a(V1)受容体は心筋、血管平滑筋、腸管平滑筋などに分布し、ホスホリパーゼCの活性化を介して細胞内Ca貯蔵部位からのCa放出を増加させ、血管収縮、血圧上昇、腸管蠕動運動促進作用を示す。
- ②V2受容体は腎集合管(遠位尿細管)にあり、3量体G蛋白質であるGs蛋白質、アデニル酸シクラーゼを介して細胞内cAMP系を活性化し、水チャネルであるアクアポリン2を管腔側細胞膜へ移動させる。膜の水透過性が高まり、水の再吸収が促進され尿量が減少する(抗利尿作用)。V1b(V3)受容体は下垂体前葉にあり、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモンによるACTH分泌を増強させる。バソプレシンの合成・分泌障害により中枢性尿崩症が、作用減弱により腎性尿崩症が生ずる。
- ③ショックの遷延や心停止では、細胞内に乳酸が蓄積し、ATP依存性のKチャンネルが開くので、カテコラミンの刺激があってもCaが流入できなくなり、血管拡張、血圧低下を生じるが、バソプレシンは直接的に血管平滑筋のATP依存性のKチャンネルを不活化し、一酸化窒素や心房性ナトリウム利尿ペプチドにより誘導されたcGMPの増加抑制、誘導型一酸化窒素合成酵素の合成抑制などにより昇圧効果を発揮する。

(2) 薬効

①抗利尿作用

遠位尿細管での水の再吸収を促進することにより、抗利尿作用を發揮する。

②腸管平滑筋に対する作用

腸管平滑筋に直接作用し、収縮させる。

③止血作用

腹部内臓の細動脈を収縮させ、門脈血流を減少させることで、一時的に門脈圧が低下し、門脈圧亢進による食道静脈瘤からの出血時に止血作用を發揮する。

④昇圧作用

血管平滑筋に直接作用し、収縮させる。

2) 適応

- (1) 下垂体性尿崩症
- (2) 下垂体性または腎性尿崩症の鑑別診断
- (3) 腸内ガスの除去(鼓腸、胆嚢撮影の前処置、腎盂撮影の前処置)
- (4) 食道静脈瘤出血の緊急処置
- (5) 血管拡張性ショック、敗血症性ショック

3) 使用法

(1) 下垂体性尿崩症

通常、成人には1回2～10単位を、必要に応じて、1日2～3回皮下または筋注する。

(2) 下垂体または腎性尿崩症の鑑別診断

通常、成人には5～10単位を皮下または筋注するか、0.1単位を静注し、その後尿量の減少が著しく、かつ尿比重が1.010以上に上昇すれば、バソプレシン反応性尿崩症が考えられる。

(3) 腸内ガスの除去(鼓腸、胆嚢撮影の前処置、腎盂撮影の前処置)

通常、成人には5～10単位を皮下または筋注する。

(4) 食道静脈瘤出血の緊急処置

通常、成人には20単位を、5%ブドウ糖液など100～200mLに混和し、0.1～0.4単位/minの注入速度で持続静注する。

(5) 血管拡張性ショック¹⁾、敗血症性ショック²⁾

平均動脈圧を上昇させる、またはノルアドレナリンを減量する目的で、バソプレシン0.03U/minを持続静注する³⁾。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

| | |
|--|----------------------|
| ①ショック等の反応を予測するため、十分な問診をすること。 | 1 |
| ②食道静脈瘤出血の緊急処置に用いる場合は、頻回に臨床検査(心電図検査、血圧測定、尿量測定等)を行うなど、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な措置を講ずること。 | 2 3 |
| ③食道静脈瘤破裂による出血の患者は、肝機能に異常があるので、本薬の投与により肝血流量がさらに減少し、不可逆性肝不全になることがある。 | 4 5 |
| (2) 禁忌 | 6 |
| ①本薬の成分に対しアナフィラキシーまたは過敏症の既往歴のある患者 | 7 |
| ②冠動脈硬化症(心筋梗塞症、狭心症等)の患者 心筋虚血を延長させることがある ⁴⁾ 。 | 8 9 |
| ③急速な細胞外水分の増加が危険となるような病態(心不全、喘息、妊娠中毒症、片頭痛、癲癇等)のある患者 水中毒を起こすことにより、それらの病態を悪化させることがある。 | 10 11 |
| ④血中窒素貯留のある慢性腎炎の患者 水分貯留を起こすことにより、血中窒素の排泄が抑制されることがある。 | 12 13 |
| (3) 副作用 | 14 |
| ①重大な副作用 | 15 |
| a) ショック ショックが起こることがあるので、このような場合には投与を中止する。 | 16 17 |
| b) 横紋筋融解症 ⁵⁾ 筋肉痛、脱力感、クレアチンキナーゼの上昇、血中および尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症が起こることがあるので注意する。 | 18 19 20 |
| c) 心不全、心拍動停止 心不全、心拍動停止が起こることがあるので、このような場合には減量または休薬等の適切な処置を行う。 | 21 22 |
| d) 精神錯乱、昏睡 精神錯乱、昏睡が起こることがある。 | 23 24 |
| e) 水中毒 水中毒が起こることがあるので、このような場合には患者の状態を観察しながら減量または中止する。 | 25 26 |
| f) 中枢性神経障害 本薬により、重篤な低ナトリウム血症に至った場合、本薬の投与を急に中止するとナトリウム値が急速に上昇し、中心性橋脚脱髄症 ⁶⁾ (不可逆性中枢性神経障害)を引き起こすことがあるので、徐々に減量し、ナトリウム値を緩徐に上昇させるなど、その補正速度に十分注意する。 | 27 28 29 30 |
| g) 無尿 無尿が起こることがある。 | 31 32 |
| h) 心室頻拍 torsades de pointesの報告がある。 | 33 34 |
| ②その他の副作用 | 35 |
| a) 過敏症 発疹、蕁麻疹、潮紅があらわれた場合は中止すること。 | 36 37 |
| b) 循環器 心筋虚血、心室性期外収縮、冠動脈攣縮、血管攣縮、胸痛、徐脈、不整脈、動悸、体温低下、血圧上昇 | 38 39 |
| c) 呼吸器 気管支攣縮、呼吸困難、喘鳴 | 40 41 |
| d) 精神神経系 頭痛、眩暈、失神、不安、嗜眠、振戦 | 42 43 |
| e) 消化器 嘔気・嘔吐、下痢、腹痛、排便切迫、おくび、鼓腸、腹鳴、腸管痙攣 | 44 45 |
| f) 子宮 子宮収縮、月経過多 | 46 47 |
| g) その他 乏尿、衰弱、脱力感、体重増加、皮膚蒼白、皮膚壊死 ⁷⁾ 、悪寒、発熱、発汗 | 48 49 |
| 5) 参考文献 | 50 51 |

| | |
|--|----|
| 1) Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, et al: Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. <i>Circulation</i> 2003 ; 107 : 2313-2319 | 1 |
| 2) Russell JA, Walley KR, Singer J, et al: Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. <i>N Engl J Med</i> 2008 ; 358 : 877-887 | 2 |
| 3) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes AMB, et al : Surviving sepsis campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock : 2012. <i>Crit Care Med</i> 2013 ; 41 : 580-637 | 3 |
| 4) Novella S, Martínez AC, Pagán RM, et al: Plasma levels and vascular effects of vasopressin in patients undergoing coronary artery bypass grafting. <i>Eur J Cardiothorac Surg</i> 2007 ; 32 : 69-76 | 4 |
| 5) Pierce ST, Nickl N: Rhabdomyolysis associated with the use of intravenous vasopressin. <i>Am J Gastroenterol.</i> 1993 ; 88 : 424-427 (症例報告) | 5 |
| 6) Gutenstein M: Osmotic myelinolysis syndrome after treatment of severe deamino arginine vasopressin-associated hyponatraemia: pitfalls in emergency medicine. <i>Emerg Med Australas</i> 2007 ; 19 : 68-70 (症例報告) | 6 |
| 7) Dünser MW, Mayr AJ, Tür A, et al: Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: incidence and risk factors. <i>Crit Care Med</i> 2003 ; 31 : 1394-1398 (症例報告) | 7 |
| | 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 |

ヒドララジン塩酸塩 hydralazine hydrochloride (別名:塩酸ヒドララジン)

●IX 産科麻酔薬の「ヒドララジン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序¹⁾

- ①降圧作用機序は、まだ十分に解明されていないが、末梢細動脈の血管平滑筋に直接作用し、血管を拡張することが主作用であると考えられている。心外膜冠動脈を拡張させず、静脈平滑筋細胞への作用はほとんどない。腎・脳血流量は、血管抵抗が減少し、維持または増加させる。
- ②血管抵抗減少に伴う反射性交感神経緊張により心拍数・心拍出量が増加する。心作用にはノルアドレナリン放出ならびに心臓収縮の直接的増強作用も関与しているとされる。交感神経緊張は血漿レニン活性を上昇させる。その結果、レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系が活性化され、ナトリウム再吸収が増加し、体液貯留傾向となる。
- ③以上のことから収縮期よりも拡張期優位の動脈圧減少、体位低血圧が起こりにくいこと、心仕事量の増大、体液貯留傾向、さらにタキフィラキシーが起こる。反射性の交感神経緊張による心刺激作用はβ遮断薬により抑制される。

(2) 薬効

①降圧作用

- a) 収縮期圧より拡張期圧をより低下させる。
- b) 冠動脈や静脈平滑筋の拡張作用は弱い。皮膚や筋肉の血管への作用も弱い。
- c) 肺血管抵抗を低下させるが、それ以上に心拍出量が増加するので、肺動脈圧は軽度上昇する。この反応は個人差が大きい。
- d) 腎・脳血流量は、血管抵抗の減少に伴い、変化しないか増加する^{2,3)}。

②心拍数、心収縮力増強作用、体液貯留⁴⁾

心拍数、心収縮力、血漿レニン活性を増加させ、体液の貯留が起こる。このことで本薬による降圧作用が減弱する。心刺激作用はα₂刺激薬またはβ遮断薬または節遮断薬により抑制される。

(3) 薬物動態

①作用発現時間

報告により違いがあり、静注で5～10分⁵⁾、または10～30分⁶⁾である。

②持続時間

静注で10～80分⁵⁾、または2～6時間⁶⁾であるが、降圧効果の持続時間が12時間に及ぶことがある^{1,5)}。

③分布

胎盤を通過する。母乳に入る。

④蛋白結合

85～90%。

⑤代謝

ヒトでの代謝は肝臓でのN-アセチル化が重要であり、アセチル化能が生体内利用率に影響を及ぼすと考えられている。おもな代謝物は芳香環の水酸化体とそのグルクロン酸抱合体およびN-アセチル抱合体であり、50～80%が尿中に排泄される。腎機能障害、肝機能障害で影響を受ける。

⑥半減期

血漿中1～3時間^{1,5)}であるが、効果の半減期は10時間に及ぶ⁵⁾。

⑦排泄

尿中に50～80%排泄される。

2) 適応

一般には副作用が多く通常は高血圧治療薬としてはほとんど使用されていない⁸⁾。安静および食事療法の無効な妊娠高血圧症候群の降圧薬として用いられ⁹⁾、本邦でも母児への安全性が経験的に知られているが、ニフェジピン、ラベタロール等と比較したメタアナリシスでは必ずしも優位性はない¹⁰⁾。

(1) 本態性高血圧および妊娠に関連した高血圧

経口剤のみ保険適応である。

①本態性高血圧

効果の予測が難しく、作用が遅延することがあるので、妊娠関連以外の高血圧症および高血圧性緊急症で最初に用いられる薬物とはされていない^{5,6)}。

②妊娠に関連した高血圧

交感神経抑制薬(メチルドパ、ラベタロール)との併用が推奨される⁸⁾。

③慢性腎不全に伴う高血圧などで、他の薬物による降圧が不十分なときに用いられる⁵⁾。

(2) 高血圧性緊急症(子癇、高血圧性脳症等)

注射剤(筋注・静注)のみ保険適応である。

①妊娠に関連した高血圧および子癇

経口薬で降圧不良の場合や分娩時の緊急性高血圧に用いる⁸⁾。妊娠中の投与でもおおむね安全とされ⁹⁾、子宮筋を弛緩せず、子宮血流を保つ¹⁰⁾ので、妊娠に関連した重症高血圧の治療に用いられてきた¹¹⁾。

②頭痛、嘔気、嘔吐などの副作用が、妊娠中毒症の悪化の症状と似ているので、不必要な帝王切開術が増加する危険性もある⁶⁾。

(3) 慢性心不全

慢性心不全に保険適応はない。

添付文書では、鬱血性心不全の患者には慎重投与となっている。成書においてもレニン・アンギオテンシン系を活性化することなどから心不全を誘発する薬物の一つに分類されている⁶⁾。しかし、ヒドララジンとイソソルビドとの併用が心不全の合併症と死亡率を減少させたことから⁶⁾¹²⁾、欧米のガイドラインでは、種々の原因によりアンジオテンシン変換酵素阻害薬を用いることのできない患者の生命予後の改善を目的として硝酸イソソルビドとヒドララジンの併用が推奨されているが、わが国では積極的に使用されておらず、日本の「急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)」¹³⁾ではClass II b)に分類されている。

3) 使用法

(1) 高血圧

①経口投与方法

成人に対し、最初は、1日30～40mgを3～4回に分割投与し、血圧をみながら漸増する。維持量は各個人により異なるが、1回20～50mg、1日30～200mgである。なお、年齢、症状により適宜増減する。

②筋注および静注法

添付文書には、「通常成人1回20mgを筋肉内または徐々に静注する。年齢、症状により適宜増減する。」と記載されているが、これは1968年の承認時の用法・用量であり、現在では点滴静注で使用されている。初回5～10mgを徐々に静注、必要なら20～30分間隔で血圧、心拍数をモニターしながら繰り返し投与する。点滴静注では初回200～300 μ g/min、維持投与は個々に決定する。注射用水、生理食塩液または5%ソルビトール溶液に溶解する。

③周術期の使用法

初回投与量を3mg程度の少量にするのがよいとする報告がある⁵⁾。追加投与は、必要に応じ20～60分ごとに行う³⁾が、作用の遷延、急激な血圧の低下に注意を要する⁵⁾。

④妊娠に関連した重症高血圧

1回5mgを1～2分かけて静注し、必要に応じ20～30分ごとに5～10mgを追加投与する。投与総量は20mgまでとする⁶⁾。妊娠婦・胎児の合併症には母体の低血圧に起因するものがあるので投与開始当初は15分ごとに血圧を測定するなど注意すべきである⁶⁾⁸⁾。厳密な血圧測定の下で降圧の目標は、収縮期血圧140～150mmHg、拡張期血圧90～100mmHgとし、平均動脈血圧の低下は20%以内にとどめ、急激な血圧低下を避ける。降圧薬初回投与時や増量時は血圧の変動により胎児仮死を惹起させる可能性があるため、ノンストレステストにより胎児状態を把握する。

⑤その他

利尿薬および β 遮断薬などの脈拍数を減少される薬物との併用が通常必要とされるが¹⁾⁶⁾、相互作用に注意を要する。妊婦への使用に関しては適応症・禁忌事項を確認する。

(2) 鬱血性心不全

初回は1回10～25mgを1日3～4回投与する。投与量は個々の反応に応じて調整する。目標投与量は1回75mgを1日4回である。平均維持量は1日200～400mg(50～100mgを6時間ごと)である⁶⁾。単独では長期的な改善が見込めないため、硝酸イソソルビド等と併用する⁶⁾。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①血圧の急激な低下を起こすことがあるので、血圧を頻回に測定する。

②心拍出量増加や体液貯留により降圧作用が減弱するので長期間使用しない。

③慎重投与

a) 腎機能障害、肝機能障害のある患者

b) 虚性心疾患の既往歴のある患者

c) 鬱血性心不全のある患者

d) 脳血管障害のある患者

| | |
|---|----|
| ④併用注意(相互作用) | 1 |
| a) MAO阻害薬 | 2 |
| b) 他の降圧薬(利尿降圧薬等) | 3 |
| c) フェノチアジン系精神神経薬 | 4 |
| d) β 遮断薬(メプロロール、プロプラノロール)では併用に注意する。 | 5 |
| ⑤その他 | 6 |
| a) 静注は高血圧性緊急症および経口投与が不可能な場合に使用し、長期降圧療法としては使用しない。なるべく早く経口投与に切り替える。 | 7 |
| b) 静注は急激な血圧降下を起こすことがあるので、血圧を頻回に測定するなど慎重に投与する。 | 9 |
| (2) 禁忌 | 10 |
| ①虚血性心疾患のある患者 | 11 |
| ②大動脈弁狭窄、僧帽弁狭窄および拡張不全(肥大型心筋症、収縮性心膜炎、心タンポナーデ等)による心不全のある患者 | 12 |
| ③高度の頻脈および高心拍出性心不全(甲状腺中毒症等)のある患者 | 13 |
| ④肺高血圧症による右心不全のある患者 | 14 |
| ⑤解離性大動脈瘤のある患者 | 15 |
| ⑥頭蓋内出血急性期の患者 | 16 |
| ⑦本薬の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 | 17 |
| (3) 副作用 | 18 |
| ①重大な副作用 | 19 |
| a) SLE様症状(発熱、紅斑、関節痛、胸部痛等) | 20 |
| b) 鬱血性心不全、狭心症発作誘発 | 21 |
| c) 麻痺性イレウス | 22 |
| d) 呼吸困難 | 23 |
| e) 急性腎不全 | 24 |
| f) 溶血性貧血、汎血球減少 | 25 |
| g) 多発性神経炎 | 26 |
| h) 血管炎 | 27 |
| ②重大な副作用(類薬) | 28 |
| ヒドララジン塩酸塩水和物で劇症肝炎等の重篤な肝障害が報告されている。 | 29 |
| ③その他の副作用 | 30 |
| a) 血液 | 31 |
| ヘモグロビン減少、赤血球減少、白血球減少、顆粒球減少、血小板減少、紫斑、LE細胞陽性、好酸球増多 | 32 |
| b) 肝臓 | 33 |
| 黄疸等の肝障害、肝脾腫 | 34 |
| c) 精神神経系 | 35 |
| 頭痛、眠気、不安、抑うつ、眩暈、倦怠感、末梢神経障害(知覚異常等)、神経過敏、振戦、興奮、幻覚 | 36 |
| d) 循環器 | 37 |
| 頻脈、心悸亢進、心電図異常、起立性低血圧、胸内苦悶、逆説的血圧上昇 | 38 |
| e) 消化器 | 39 |
| 嘔気・嘔吐、食欲不振、下痢、口渴、便秘 | 40 |
| f) 眼 | 41 |
| 流涙、結膜炎、眼球突出 | 42 |
| g) 泌尿器 | 43 |
| 排尿困難、糸球体腎炎 | 44 |
| h) 過敏症 | 45 |
| 発疹、発熱 | 46 |
| i) その他 | 47 |
| 顔面潮紅、鼻閉、筋肉痛、リンパ節腫、関節痛、浮腫、体重減少 | 48 |
| (4) 高齢者 | 49 |
| 高齢者では一般に、過度の降圧は好ましくない(脳梗塞等が起こることがある)ので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与する。 | 50 |
| | 51 |

| | |
|---|----|
| (5) 妊婦 | 1 |
| 本薬は経胎盤的に胎児に移行する ³⁾ 。 | 2 |
| ①催奇形性 | 3 |
| 妊娠中に起こる高血圧に広く用いられているが、マウスで催奇形作用が報告されているので、妊娠初期には注意して使用するべきである。 | 4 |
| ②胎児への移行 | 6 |
| 経胎盤的に胎児に移行し、新生児に血小板減少等を起こした報告がある ⁴⁾ 。 | 7 |
| ③母乳への移行 | 8 |
| ヒト母乳中へ移行するので本薬投与中は授乳を避けさせること。ただし、American Academy of Pediatricsでは授乳中の投与は可能としている。使用前に母親に説明をしておく。児に影響が起こった報告はない ²⁾ 。 | 9 |
| | 10 |
| | 11 |
| 5) 参考文献 | 12 |
| 1) Hardman JG, Limbird LE: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed. New York, McGraw-Hill Co, 2001, pp885-887 | 13 |
| | 14 |
| 2) American Academy of Pediatrics Committee on Drugs: Transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 2001 ; 108 : 776-789 | 15 |
| | 16 |
| 3) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: Drugs in Pregnancy and Lactation, 8th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2008, p875-877 | 17 |
| 4) Widerlöv E, Karlman I, Storsäter J: Hydralazine-induced neonatal thrombocytopenia. N Engl J Med 1980 ; 303 : 1235 | 18 |
| 5) Varon J, Marik PE: Perioperative hypertension management. Vasc Health Risk Manag 2008 ; 4 : 615-627 | 19 |
| 6) Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA, et al: Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. 8th ed. Philadelphia, Lip-pincott Williams & Wilkins, 2005, pp19-17, 19-57, 21-24, 32-21, 46-20 | 20 |
| | 21 |
| 7) 産婦人科研修の必修知識 2007. 社団法人日本産婦人科学会, 2007, pp183-190 | 22 |
| 8) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 : 高血圧治療ガイドライン2019 (https://www.jpnh.jp/data/jsh2019/JSH2019_noprint.pdf) | 23 |
| | 24 |
| 9) Datta S (ed): Anesthetic and Obstetric Management of High-Risk Pregnancy, 3rd ed. Springer, 2004, p284 | 25 |
| 10) Magee LA, Cham C, Waterman EJ, et al: Hypertension in pregnancy: meta-analysis. Br Med J 2003 ; 327 : 955-960 | 26 |
| 11) Rey E, LeLorier J, Burgess E, et al: Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy. Can Med Assoc J 1997 ; 157 : 1245-1254 | 27 |
| | 28 |
| 12) Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al: Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med 2004 ; 351 : 2049-2571 | 29 |
| | 30 |
| 13) 日本循環器学会 / 日本心不全学会 : 急性・慢性心不全診療ガイドライン2017年改訂版 (https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/06/JCS2017_tsutsui_d.pdf) | 31 |
| | 32 |
| | 33 |
| | 34 |
| | 35 |
| | 36 |
| | 37 |
| | 38 |
| | 39 |
| | 40 |
| | 41 |
| | 42 |
| | 43 |
| | 44 |
| | 45 |
| | 46 |
| | 47 |
| | 48 |
| | 49 |
| | 50 |
| | 51 |

フェニトイン phenytoin

●XI ペインの「フェニトイン」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序

①抗不整脈作用

ヒダントイン誘導体で、Na⁺チャンネル遮断薬として抗不整脈作用がある。作用機序は、Na⁺電流を抑制して、活動電位が減少し、伝導速度が低下し、自動能が抑制されることである¹⁾。Kチャンネルへの作用はなく、活動電位持続時間が短縮するVaughan-Williams分類(1975)のI b群に属する。フェニトインはNa⁺チャンネルが不活性化された状態で結合し、Na⁺チャンネルのブロックからの回復を示す時定数τ recoveryは0.2秒(I b群<1秒)と速い。Na⁺チャンネル遮断薬では、刺激頻度が増すとNa⁺チャンネルから解離せずに、結合量が増してブロックが増強する頻度依存性ブロックが起こる²⁾。心筋では脱分極中のCa²⁺取り込みが低下し、セカンドメッセンジャー(cAMP, GMP)を抑制する。またCl⁻のコンダクタンスを増加させて過分極とすることで、不応期が延長し、心室の自動能の抑制と活動電位の短縮が起こる³⁾。

②抗癲癇作用

[XI ペイン「フェニトイン」の頁を参照。](#)

(2) 薬効

①抗不整脈作用

Vaughan-Williams分類後のSicilian Gambit(1994)ではリストから外れた。日本では抗不整脈薬として認可されていない。速い頻度のNa⁺チャンネルの興奮に対して有効なので、抗癲癇薬としておもに使用されている。

②抗癲癇作用

[XI ペイン「フェニトイン」の頁を参照。](#)

③鎮痛補助作用

[XI ペイン「フェニトイン」の頁を参照。](#)

(3) 薬物動態

約90%が蛋白(おもにアルブミン)に結合する。非結合のフェニトインが効果を発現するので、アルブミンが減少する病態では効果が増強する。肝のチトクロームP450(CYP)の、おもにCYP2C9/10と一部CYP2C19で代謝され、大部分がグルクロン酸抱合される。125mgまたは250mgの1回静注での半減期は約10時間で、尿中排泄率は82.4~93.0%である⁴⁾。フェニトインの排泄は、治療域の血中濃度(10~20μg/mL)ですでにゼロ次速度式に従い、一定量しか排泄されない。このため飽和後は、投与量のわずかな増加で血中濃度が大きく上昇するので、血中濃度の測定が望ましい⁵⁾。

2) 適応

(1) 不整脈

本邦では保険適応外である。

①先天性QT延長症候群で発生頻度が3番目に多いLQT3は、Na⁺チャンネルのSCN5A遺伝子の異常によるNa⁺チャンネル不活性化障害が原因で、内向き電流の増加により再分極が遅れて活動電位持続時間が延長(QT延長)する。β遮断薬が第1選択とされているが、Schwartzら⁶⁾とPriori⁷⁾はNa⁺チャンネルを抑制して活動電位持続時間を短縮するI b群薬も有効だと報告している。β遮断薬とI b群抗不整脈薬の併用も認められている。

②ジギタリス中毒には、ジゴキシンのanti digoxin Fab(antibody fragments)が有効だが、本邦にはまだ輸入されていない。ジギタリス中毒の不整脈では、房室ブロックを伴う心房性頻拍、非発作性接合部頻拍、心室頻拍などが起こるが、Bhatiaはフェニトイン100mgを5分間かけて静注し、改善するまで計1000mg投与するのが有効としている⁸⁾。

③心不全時の心室性期外収縮に対して、最近ではアミロダロンが投与されているが、Na⁺チャンネルへの結合時間が短いI b群薬は、陰性変力作用が弱いので使用されている。

(2) 痙攣発作(強直間代発作、焦点発作)

(3) 精神運動発作

(4) 自律神経発作

3) 用法

(1) 注射薬

3.5~5mg/kgを静注し、必要に応じて追加投与する。急速大量注入は徐脈、刺激伝導障害、血圧低下、心停止、呼吸停止の報告があり、1分間に50mgを超えない速度で注射する。注射薬は、水に難溶性のため、ポリエチレングリコール、エタノールを加えpH約12と高く、

ナトリウム塩の形で可溶化している。浸透圧比は約29(生理食塩液に対する比)と高く、静注時に血管痛がある。注射薬は静注のみ可能で、筋注、皮下注、動脈内注射は組織障害を起こす。pHが低下すると結晶が析出するので他剤とは配合できないが、生理食塩液、注射用水による4倍希釈までであれば、希釈後1時間まで外観変化はない⁴⁾。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

抗不整脈薬としては本邦では認可されておらず、有効な適応症例も限られる。I b群の抗不整脈薬としては、リドカイン、メキシレチンがあり、フェニトインは2次選択薬と考えられる。投与後には血清アルブミン濃度の影響と併用薬物による酵素誘導および阻害も考慮して、血中フェニトイン濃度を測定する必要がある。

(2) 禁忌

①フェニトイン製剤の成分またはヒダントイン系化合物に対して過敏症の患者

②洞性徐脈、高度の刺激伝導障害のある患者

心停止を起こすことがある。Randazzoらは65歳の男性で、フェニトイン静注後に約12秒間の完全房室ブロックから心室停止となり、その後6秒間の2:1房室ブロックから洞調律へ回復した症例を報告している⁹⁾。

(3) 副作用

眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等の出現は、過量(血中濃度20 μ g/mL以上)を示唆するので投与を中止する。

(4) 高齢者

心停止、呼吸停止が起こりやすい。1分間に25mgを超えない速度で投与する。Aloulら¹⁰⁾は81歳の男性で、アルツハイマー型認知症と癲癇のためフェニトインを内服し、血中濃度が22 μ g/mLと高値になり、心電図上でBrugadaパターンを呈したが、24時間後に血中濃度が12 μ g/mLへ低下すると心電図所見が正常化したことを報告しており、血中濃度が高値の患者における心電図の必要性を述べている¹⁰⁾。

(5) 妊婦

他の抗痙攣薬との併用で催奇形性が示唆されているが、フェニトインの単剤投与では有意な関係はない。胎盤移行があり、臍帯血/母体血中濃度比は 0.97 ± 0.04 で、母体血清/母乳中濃度比は 0.18 ± 0.05 の報告がある⁹⁾。FDAでは妊娠中の患者へのI b群の抗不整脈薬投与に関して、リドカインはカテゴリ-Bで有効性の根拠がなく、メキシレチンはカテゴリ-Cでリスクを除外できないとしている。フェニトインはカテゴリ-Dで胎児に対する危険性が認められており、利益が危険を上回る場合にのみ投与するとしている¹¹⁾。

5) 参考文献

- 1) 大江透: 不整脈 ベッドサイド診断から非薬物治療まで, 医学書院, 2007, pp120-134
- 2) Roden DM: Antiarrhythmic Drugs. In Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed., New York, McGraw-Hill, 2005, pp 899-932
- 3) Donnelly AJ, Cunningham FE, Baughman VL: Anesthesiology & Critical Care Drug Handbook 4th ed. Cleveland, Lexi-Comp, 2001, pp 665-670
- 4) 医薬品インタビューフォーム: 大日本住友製薬株式会社 抗けいれん剤アレビアチン注 250mg, 2008
- 5) McNamara JO: Antiarrhythmic Drugs. In Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed., New York, McGraw-Hill, 2005, pp 899-932
- 6) Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, et al: Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na⁺ channel blockade and to increases in heart rate: implications for gene-specific therapy. Circulation 1995; 92: 3381-3386
- 7) Priori SG, Napolitano C, Cantu F, et al: Differential response to Na⁺ channel blockade, beta-adrenergic stimulation, and rapid pacing in a cellular model mimicking the SCN5A and HERG defects present in the long QT syndrome. Circ Res 1996; 78: 1018-1022 (動物実験)
- 8) Bhatia SJS: Digitalis toxicity-turning over new leaf?-medical staff conference. West J Med 1986; 145: 74-82
- 9) Randazzo DN, Ciccone A, Schweitzer P, et al: Complete atrioventricular block with ventricular asystole following infusion of intravenous phenytoin. J Electrocardiol 1995; 28: 157-159 (症例報告)
- 10) Aloul BA, Adabag AS, Houghland MA, et al: Brugada pattern electrocardiogram associated with supratherapeutic phenytoin levels and the risk of sudden death. Pacing Clin Electrophysiol 2007; 30: 713-715 (症例報告)
- 11) Joglar JA, Page RL: Treatment of cardiac arrhythmias during pregnancy. Drug Saf 1999; 20: 85-94

フェニレフリン塩酸塩 phenylephrine hydrochloride

(別名:塩酸フェニレフリン)

●IX 産科麻酔薬の「フェニレフリン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序

アドレナリン類似の構造を持つ選択的 α_1 刺激薬である。受容体を介した直接作用がほとんどであるが、ノルアドレナリン放出を介した間接作用もわずかにある。中枢神経に対する作用はほとんどない。心臓、気管、末梢血管の β 受容体にはほとんど作用しない。

(2) 薬効

①交感神経刺激により末梢血管抵抗が増大し、拡張期血圧と収縮期血圧をともに上昇させる。腎臓、脾臓、皮下、四肢の血流量を低下させるが、冠血流量を増加させる。肺血管を収縮させ、肺動脈圧を上昇させる。

②心臓に対する作用には圧受容体反射を介する心拍数減少があるが、まれに心筋の被刺激性を亢進させて不整脈を起こす。後負荷が増加するので心拍出量を低下させ、心仕事量を増加させる。

③脊髄くも膜下麻酔後の血圧低下に対する投与で、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧は上昇するが、心拍出量、心拍数は低下する。

(3) 薬物動態

モノアミンオキシダーゼ(MAO)により代謝される。カテコール-O-メチル基転移酵素では代謝されないため、作用時間はアドレナリンよりも長い。静注した場合、即効性であり、作用時間は5～10分である。

2) 適応

(1) 低血圧時の昇圧

末梢血管収縮による昇圧効果を期待して投与される。頻脈や頻脈性不整脈に忍容性の低い患者に対する昇圧薬として有用である。脊髄くも膜下麻酔や硬膜外麻酔の影響で心拍出量は保たれているが血圧の低い場合や、冠動脈疾患、大動脈弁狭窄症で頻脈を起こさせずに冠動脈灌流を増加させたい場合が、よい適応である。心拍数が低下するので、高度の徐脈となったときにはアトロピンで拮抗する。血圧上昇の力価はアドレナリンの約1/5である。

(2) 発作性上室性頻脈

心拍数減少を期待して、発作性上室性頻拍の治療に用いられることがある。

(3) 鼻・咽頭粘膜局所の血管収縮

経鼻挿管の前処置として、出血予防の目的で局所的に用いられる。

(4) 脊髄くも膜下麻酔の効果延長

局所麻酔薬の作用時間延長を目的として、脊髄くも膜下腔に局所麻酔薬とともに投与する。

(5) 散瞳

眼科処置の際、散瞳を目的として用いられる。

3) 用法

(1) 低血圧時の昇圧

通常成人1回0.2mgを静注、0.1～0.5mgの範囲内で増減する。持続静注は10～20 μ g/minで使用する。帝王切開時の予防的持続投与量は0.15～0.25 μ g/kg/minが推奨されている²⁾。2～5mgを皮下注または筋注する方法もあるが、即効性、調節性に欠ける。

(2) 発作性上室性頻脈

上室頻拍の心拍数を減らす目的で、最大1mgまで静注する。低血圧を伴う場合が適応であり、後述の注意すべき病態を合併する場合には他の薬物(ベラパミル、アデノシンなど)を考慮する。

(3) 鼻・咽頭粘膜局所の血管収縮

0.25～1%の溶液として局所塗布する。初回投与量として0.5mgを超えてはいけない。25kgまでの小児では、初回投与量として20 μ g/kgを超えてはいけない。

(4) 脊髄くも膜下麻酔の効果延長

5mgを局所麻酔薬とともに投与する。テトラカイン³⁾、リドカインの作用を延長させるが、プロピバカインではその効果は少ない⁴⁾。硬膜外麻酔では、アドレナリンほど局所麻酔薬の最高血中濃度を低下させないので、添加する意義はない。

(5) 点眼

散瞳を目的として、5%溶液が用いられる。通常、1～2滴(2～4mg)を点眼するか、1回1滴を3～5分おきに2回点眼する。小児、老人では2.5%溶液が推奨される。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①注意すべき病態

アドレナリン作動薬であり、高血圧症、動脈硬化症、冠不全や心不全などの心疾患、糖尿病、甲状腺機能亢進症の患者では注意する。前立腺肥大症があると尿閉をきたすことがある。脊髄くも膜下腔への投与では、脊髄、馬尾神経の虚血をきたす可能性がある。

②臓器血流

a) 局所麻酔時の冠灌流圧維持に用いられる。しかし、胸部硬膜外麻酔後の1 μ g/kgの単回静注により左心機能が抑制されたという報告⁵⁾や、冠動脈病変を有する場合には冠血流が損なわれたとの報告⁶⁾もあり、虚血性心疾患を有する症例への投与は細心の注意を要する。

b) 人工心肺中の患者への投与では、脳血流量、脳酸素消費量は変化しない⁷⁾。

c) 肺血管収縮作用を有する50~200 μ g/minの静注で、低酸素性肺血管収縮を増強するので、急性呼吸促拍症候群における肺酸化能を改善する⁸⁾。一方で、15 μ g/minの持続静注では分離肺換気中の酸素化改善せず、低酸素性肺血管収縮に対しても臨床的に影響を及ぼさない⁹⁾。

③点眼

点眼後の全身への影響はまれであるが、異常高血圧、徐脈などが報告されている。狭心症を有する症例では、心筋虚血、不整脈、心筋梗塞をきたす可能性がある。点眼による散瞳は5~6時間持続する。この間、自動車の運転など危険を伴う作業への従事は禁止する。

④薬物相互作用

a) MAO阻害薬は本薬の代謝を阻害するので体内蓄積による作用増強があらわれ、異常高血圧をきたすことがある。MAO阻害薬で治療中または治療後3週間以内の患者では慎重に投与する。

b) 三環系抗鬱薬(イミプラミン、アミトリプチリンなど)はカテコラミン類の神経終末への再取り込みを抑制するので、受容体の交感神経興奮性アミンの濃度が増加する。したがって、三環系抗うつ薬服用者では本薬の作用が増強され、異常高血圧をきたすことがある。

c) オキシトシン、エルゴタミンは末梢血管収縮作用を示すが、併用により相乗的に作用し、異常高血圧をきたすことがある。

d) β 遮断薬存在下では、心拍数減少が増強する。アトロピン存在下では、反射性徐脈が遮断されるとともに、昇圧効果が増強される。

(2) 禁忌

心室性頻拍のある症例では頻拍を悪化させる可能性がある。閉塞隅角緑内障などの眼圧上昇の素因のある症例での点眼は、原則として禁忌である。

(3) 副作用

血圧の異常上昇には α 遮断薬(フェントラミンなど)で対処する。徐脈にはアトロピンで対処する。血管外に漏出すると壊死が起こることがあるので、局所に α 遮断薬を投与して対処する。

(4) 小児

小児には、濃度を薄めて使用する。

5) 参考文献

- Brooke FR, Butterworth JF, Kitzman DW, et al: Treatment of hypotension after hyperbaric tetracaine spinal anesthesia: a randomized, double-blind, cross-over comparison of phenylephrine and epinephrine. *Anesthesiology* 1997 ; 86 : 797-805
- Heesen M, Köhler S, Rossaint R, et al: Prophylactic phenylephrine for caesarean section under spinal anaesthesia: systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia* 2014 ; 69(2) : 143-165
- Caldwell C, Nielsen C, Baltz T, et al: Comparison of high-dose epinephrine and phenylephrine in spinal anesthesia with tetracaine. *Anesthesiology* 1985 ; 62 : 804-807
- Chambers WA, Littlewood DG, Scott DB: Spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine: effect of added vasoconstrictors. *Anesth Analg* 1982 ; 61 : 49-52
- Goertz AW, Seeling W, Heinrich H, et al: Effect of phenylephrine bolus administration on left ventricular function during high thoracic and lumbar epidural anesthesia combined with general anesthesia. *Anesth Analg* 1993 ; 76 : 541-545
- Antonopoulos A, Nikolopoulos D, Georgiou EK, et al: Blood pressure elevation after phenylephrine infusion may adversely affect myocardial perfusion in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2002 ; 84 : 201-209
- Rogers AT, Stump DA, Gravlee GP, et al: Response of cerebral blood flow to phenylephrine infusion during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1988 ; 69 : 547-551
- Doering EB, Hanson CW-III, Reily DJ, et al: Improvement in oxygenation by phenylephrine and nitric oxide in patients with adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1997 ; 87 : 18-25
- Godai K, Hasegawa-Moriyama M, Matsunaga A, et al: Phenylephrine does not improve oxygenation during one-lung ventilation: A randomized, double-blind, cross-over study. *PLoS One*. 2018 ; 13(4) : e0195576

フェントラミンメシル酸塩 phentolamine mesilate

(別名:メシル酸フェントラミン)

1) 薬理作用

(1) 作用機序

① α 受容体遮断作用

イミダゾリン誘導体で、短時間作用性で競合的非選択的 $\alpha 1$ および $\alpha 2$ 受容体遮断作用を有する。 $\alpha 1$ と $\alpha 2$ 受容体との親和性は同程度である。

② 血管平滑筋に対する直接拡張作用

③ ノルアドレナリンの遊離促進

交感神経節前 $\alpha 2$ 受容体遮断と、一部は、低血圧に伴う圧受容体反応を介した交感神経の緊張による。

④ その他

セロトニン受容体拮抗、ヒスタミン遊離作用、血管平滑筋のカリウムチャネル遮断作用¹⁾

(2) 薬効

① 正常人および高血圧患者で動・静脈血管床が拡張し、体血管抵抗と血圧は低下し、心臓への静脈還流は低下する。ノルアドレナリンおよびアドレナリンの昇圧作用にも拮抗する。

② 心収縮力増強、心拍数増加

β 刺激作用は直接的なものでなく、 α 遮断作用により間接的にノルアドレナリンが遊離するために生じる。

(3) 薬物動態

静注による効果発現時間は1~2分、作用持続時間は3~10分である。体内からの排泄は速やかで、投与2~4時間後には血中濃度は最高時の15%に減少する。静注後は大部分が代謝され、13%が未変化のまま尿中に排泄される。主要な尿中代謝物はp-tolyl基が酸化されたp-carboxyphenyl体である^{2,3)}。

2) 適応

(1) 褐色細胞腫(成人・小児)

① 手術前・手術中の血圧調整

② 褐色細胞腫の診断(フェントラミン試験)

褐色細胞腫の診断では、まず尿中または血漿中のカテコラミン等の測定を行い、これらの検査により褐色細胞腫が診断されれば、フェントラミン試験の必要はない。

(2) その他(国外)

① ノルアドレナリン、ドパミンの血管外漏出による皮膚壊死の改善⁴⁾② 高血圧緊急症⁵⁾

クロニジン中断、あるいはモノアミンオキシダーゼ阻害薬服用下のチラミン含有食物摂取による場合。しかし、有効性と安全性について他の薬物と比較した成績はない。

③ 心不全時の後負荷軽減⁶⁾④ 褐色細胞腫における腸蠕動低下⁵⁾

過剰なカテコラミンによる腸蠕動低下に対し使用される場合がある。

⑤ 交感神経依存性疼痛、複合性局所疼痛症候群(CRPS)の診断⁷⁾⑥ コカイン関連性急性冠症候群の治療⁸⁾⑦ 歯科口腔麻酔における局所麻酔反転剤⁹⁾

3) 使用法

静注の場合、10mg/mLに希釈し、1~5分かけて投与する。

(1) 褐色細胞腫の手術前・手術中の血圧調整

血圧を監視し、褐色細胞腫の術前や、麻酔導入、気管挿管や腫瘍摘出操作時の異常高血圧に対し、成人には1~5mg、小児には1mgを静注し、必要であれば繰り返す。年齢、症状により適宜増減する。単回投与では15分以内で効果は消失する。

(2) 褐色細胞腫の診断(フェントラミン試験)

鎮静薬、鎮痛薬等すべての投薬を、フェントラミン試験の少なくとも24時間前に、できれば48~72時間前に中止する。降圧薬が投与されている場合には、投与前の血圧値に戻ってから実施する。成人には5mgを静注または筋注する。小児への静注では1mgを、筋注では3mgを投与する。本試験を正常血圧の患者で実施することは意味がない。実際の手技は以下のようにする。

| | |
|--|-------------|
| ①仰臥位、安静にし、血圧を安定させる。 | 1 |
| ②静脈を穿刺し、穿刺による血圧の変化の消失後に、本薬を投与する。 | 2 |
| ③本薬静注後に、直ちに血圧の測定を開始し、最初の3分間は30秒毎、次の7分間は60秒毎に血圧を測定する。筋注の場合には静注の場合に準じて実施し、投与後の血圧測定は、5分毎に、45分間行う。 | 3 4 |
| ④判定 | 5 |
| 収縮期血圧35mmHg以上、拡張期血圧25mmHg以上の血圧が低下し、かつ血圧低下が静注後では2分以内、筋注後では20分以内に最大となった場合は、褐色細胞腫が示唆される。本試験はかなり確実なスクリーニング法である。偽陽性(特に尿毒症や、鎮静薬等の投薬を受けている患者の場合)または偽陰性(特に発作性血圧上昇型の患者の場合)を示すことがある。 | 6 7 8 |
| (3) ノルアドレナリン、ドパミンの血管外漏出による皮膚壊死の改善 | 9 |
| 生理食塩液で1mg/mLに希釈し、1~5mLを漏出した領域に皮下注する。新生児でのドパミンの血管外漏出でも効果があったとする報告がある ⁴⁾ 。 | 10 11 |
| (4) 心不全時の後負荷軽減⁵⁾ | 12 |
| 3μg/kg/minから開始し、適宜調整する。 | 13 |
| (5) 交感神経依存性疼痛の診断⁷⁾ | 14 |
| 血圧、脈拍数、心電図を監視しつつ視覚アナログ尺度等で疼痛を評価しながら、状態が安定するまで待つ。最初に生理食塩液を投与後、本薬を3~8分間隔で1mgから10mgまで増量する。50%以上の疼痛の軽減があれば交感神経依存性の要素があると判定する。 | 15 16 |
| 4) 注意点 | 17 18 |
| (1) 基本的注意点 | 19 |
| ①本剤を使用しているも、手術中の褐色細胞腫摘出操作時には異常高血圧や過剰な心刺激が起こることがある。この場合には、β1遮断薬を緩徐に静注する。 | 20 21 |
| ②過剰な末梢血管拡張にはノルアドレナリンを点滴静注する。両下肢の挙上や輸液も同時に行う。 | 22 |
| ③ノルアドレナリンより本薬の作用時間が短いので、適切な調整が必要である。 | 23 |
| ④アドレナリンは本薬投与下では血圧をさらに低下させる危険性があるので昇圧薬として使用してはならない。 | 24 |
| ⑤相互作用 | 25 |
| ニトログリセリンなど他の降圧薬の作用を増強することがある。 | 26 |
| ⑥慎重投与 | 27 |
| a) 胃炎、消化性潰瘍のある患者 | 28 |
| 副交感神経刺激様作用およびヒスタミン遊離作用により、症状が悪化することがある。 | 29 |
| b) 腎障害患者 | 30 |
| おもに腎排泄のため、作用が増強することがある。 | 31 |
| (2) 禁忌 | 32 |
| ①本薬の成分に対し過敏症のある患者 | 33 |
| ②心筋梗塞、狭心症等の冠動脈疾患のある患者 | 34 |
| シナプス前でのα2受容体遮断作用によるノルアドレナリン遊離増加および血管拡張作用による反射性頻脈により、症状を悪化させることがある。 | 35 36 |
| ③低血圧のある患者 | 37 |
| 低血圧をさらに悪化させることがある。 | 38 |
| ④亜硫酸塩に過敏症の患者 | 39 |
| 添加物のピロ亜硫酸ナトリウムにより、急性喘息発作等の過敏反応を誘発することがある。 | 40 |
| (3) 副作用 | 41 |
| ①重大な副作用と対策 | 42 |
| a) 血圧低下 | 43 |
| ノルアドレナリンを持続静注する。昇圧薬の使用時に不整脈が発現することがあるので心電図をモニターする。両下肢挙上や血漿増量の投与なども同時に行うが、アドレナリンを使用してはならない。 | 44 45 |
| b) 頻脈、過剰な心刺激、高血圧発作 | 46 |
| β遮断薬を静注する。 | 47 |
| c) 不整脈 | 48 |
| 各不整脈に対応した治療を行う。 | 49 |
| d) 狭心症、心筋梗塞 | 50 |
| e) 脳血管攣縮、脳梗塞 | 51 |

f) 眩暈、脱力感、鼻閉、起立性低血圧、腹痛、嘔気・嘔吐、下痢、消化性潰瘍の悪化

g) 低血糖

効果がみられるまでブドウ糖を静注する。

(4) 高齢者

高齢者では生理機能が低下しているため、適宜減量するなど注意すること。

(5) 妊婦、産婦、授乳婦などへの投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験において、胎児の骨化遅延が報告されている。授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させる。

5) 参考文献

- 1) GA: Current trends in the study of potassium channel openers. *Gen Pharmacol* 1993 ; 24 : 275-281
- 2) de Bros F, Wolshin EM: Determination of phentolamine in blood and urine by high performance liquid chromatography. *Anal Chem* 1978 ; 50 : 521-525
- 3) Godbillon J, Carnis G: Determination of the major metabolite of phentolamine in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1981 ; 222 : 61-66
- 4) Subhani M, Sridhar S, DeCristofaro JD: Phentolamine use in a neonate for the prevention of dermal necrosis caused by dopamine : a case report. *J Perinatol* 2001 ; 21 : 324-326 (症例報告)
- 5) Hoffman BB, Lefkowitz RJ: Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds) ; *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp215-268
- 6) Henning RJ, Shubin H, Weil MH: Afterload reduction with phentolamine in patients with acute pulmonary edema. *Am J Med* 1977 ; 63 : 568-573
- 7) Raja SN, Treede RD, Davis KD, et al: Systemic alpha-adrenergic blockade with phentolamine : a diagnostic test for sympathetically maintained pain. *Anesthesiology* 1991 ; 74 : 691-698
- 8) Chan GM, Sharma R, Price D, et al: Phentolamine therapy for cocaine-associated acute coronary syndrome (CAACS). *J Med Toxicol* 2006 ; 2 : 108-111 (症例報告)
- 9) Elmore S, Nusstein J, Drum M: Reversal of pulpal and soft tissue anesthesia by using phentolamine: a prospective randomized, single-blind study. *Journal of endodontics* 2013 ; 39(4) : 429-434

フレカイニド酢酸塩 flecainide acetate

●XI ペインの「フレカイニド酢酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序

Vaughan-Williams分類のIc群である。Naチャンネルを遮断してNaの細胞内への急速流入を遅らせるが、活動電位持続時間はあまり変化させない。抗不整脈薬の中でもその効果が最も強いが、副作用も強い¹⁻³⁾。

(2) 薬効

不整脈患者に本薬を投与した場合、洞周期、洞結節回復時間に影響せず、H-V伝導を遅延させ、心室筋の有効不応期を延長させる。逆行性副伝導路を抑制し、房室伝導系の有効不応期を延長する。本薬の発作性心房細動・粗動、心室性期外収縮を対象とした多施設二重盲検比較試験で、本薬の有用性が認められた。

これまでの臨床試験で、本薬が延命率を改善したとの成績がないので、症候性の患者であったとしても軽症の心室性不整脈患者に対しては本薬が一般的に危険であることを考慮する。最近、神経障害性疼痛の鎮痛補助薬としての有用性が報告されている⁴⁾。

(3) 薬物動態

消化管からの吸収は良好であり、血漿中濃度は投与後2~3時間で最高値に達し、半減期約11時間で消失する。血漿中濃度はほぼ投与量に比例して上昇する。不整脈患者でもほぼ同様の薬物動態を示す。本薬の主代謝経路は肝臓による、メタ位のO-脱アルキル化とその代謝物のグルクロン酸抱合である。他にピペリジン環の酸化的ラクタム生成がある。O-脱アルキル化反応には主としてP450分子種のCYP2D6が関与している。未変化体の尿中排泄率は24時間以内に投与量の約30%である。

2) 適応

現在、頻脈性不整脈のみが保険適応である。癌性疼痛での神経障害性疼痛ならびに帯状疱疹後神経痛のような、オピオイドで痛みが軽減しがたい神経障害性疼痛の補助薬としての報告がある。

(1) 頻脈性不整脈

症候性の発作性心房細動・粗動、発作性上室性頻拍、心室頻拍、重症の心室性期外収縮などの頻脈性不整脈で緊急治療を要する不整脈が適応とされる。心室性の頻脈性不整脈に対する第1選択薬としては、Ib群であるメキシレチン、リドカインなどがある¹⁾。不整脈は、緊急時には静注できるリドカインを使用して、経口薬であるメキシレチンで治療を継続するのが一般的である。Ib群で効果が不十分なときに、フレカイニドを使用する。静注薬、経口薬がある。フレカイニドは頻脈性不整脈作用に対する効果は強力であるが、循環抑制も強い³⁾。

(2) 癌性疼痛での神経障害性疼痛

(3) 帯状疱疹後神経痛

3) 用法

(1) 注射剤

通常、成人には1回1.0~2.0mg/kgを必要に応じてブドウ糖液で希釈し、血圧および心電図監視下に10分間かけて静注する。総投与量は1回150mgまでとする。本薬の投与により効果を認めたものの、その後再発した場合には、初回用量が最大用量2.0mg/kg(体重75kg以上の場合には150mg)の半量以下の場合を除き、再投与しない。再投与する際も1日総投与量として2.0 mg/kg(体重75kg以上の場合には150mg)を超えてはいけない。

(2) 錠剤

成人には1日100mgから開始し、効果が不十分な場合は200mgまで増量し、1日2回に分けて経口投与する。年齢、症状により適宜減量する。

4) 注意点

(1) 禁忌

- ① 鬱血性心不全のある患者
- ② 高度の房室ブロック、高度の洞房ブロックのある患者
- ③ 心筋梗塞後の無症候性の心室性期外収縮あるいは非持続型心室頻拍のある患者
- ④ 妊婦または妊娠している可能性のある婦人
- ⑤ リトナビルを投与中の患者
- ⑥ ミラベグロンを投与中の患者
- ⑦ テラプレビルを投与中の患者

| | |
|--|----|
| ⑧チオリダジン(国内での販売中止)を投与中の患者 | 1 |
| (2) 副作用 | 2 |
| ①心不全、徐脈、房室ブロック、洞停止、血圧低下などの循環抑制作用や催不整脈作用に注意が必要であり、とくに循環器の基礎疾患がある場合には注意が必要である。したがって、心不全、房室ブロック合併、心筋梗塞急性期などは相対的禁忌と考えられる。心電図や血中濃度の測定が必要なこともある。 | 3 |
| ②抗不整脈薬は、その薬理機序から過量投与や血中濃度の上昇により不整脈を引き起こす危険性を必ず有しており、抗不整脈効果のみならず安全性の面からも慎重な使用が要求される。 | 4 |
| | 5 |
| ③抗不整脈薬は、その薬理機序から過量投与や血中濃度の上昇により不整脈を引き起こす危険性を必ず有しており、抗不整脈効果のみならず安全性の面からも慎重な使用が要求される。 | 6 |
| | 7 |
| (3) 妊婦、授乳婦 | 8 |
| ①本薬はCYP2D6の基質であり、QT間隔の延長、心室性不整脈(torsades de pointes を含む)等の重篤な心血管系の副作用が起こることがあるので、妊婦には禁忌である。 | 9 |
| | 10 |
| ②ラットにおいて催奇形性が認められているので、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しない。 | 11 |
| ③授乳婦への投与は避け、やむを得ず投与する場合は授乳を避ける。ヒトでは乳汁中への移行が報告されている。 | 12 |
| | 13 |
| 5) 参考文献 | 14 |
| 1) Malik R, Ellenbogen KA, Stambler BS, et al : Flecainide : its value and danger. Heart Dis Stroke 1994 ; 3 : 85-91 | 15 |
| 2) Lucas WJ, Maccioli GA, Mueller RA : Advances in oral anti-arrhythmic therapy : implications for the anaesthetist. Can J Anaesth 1990 ; 37 : 94-101 | 16 |
| 3) Kreeger RW, Hammill SC : New antiarrhythmic drugs : tocainide, mexiletine, flecainide, encainide, and amiodarone. Mayo Clin Proc 1987 ; 62 : 1033-1050 | 17 |
| 4) Ichimata M, Ikebe H, Yoshitake S, et al : Analgesic effects of flecainide on postherpetic neuralgia. Int J Clin Pharmacol Res 2001 ; 21 : 15-19 (症例報告) | 18 |
| 5) Chong SF, Bretscher ME, Mailliard JA, et al : Pilot study evaluating local anesthetics administered systemically for treatment of pain in patients with advanced cancer. J Pain Symptom Manage 1997 ; 13 : 112-117 (症例報告) | 19 |
| 6) Dunlop R, Davies RJ, Hockley J, et al : Analgesic effects of oral flecainide. Lancet 1988 ; 1 : 420-421 | 20 |
| 7) 一万田正彦, 山本一嗣, 水谷明男, 他 : 帯状疱疹後痛に対するフレカイニドの鎮痛効果. ペインクリニック2000 ; 21 : 879-883 (症例報告) | 21 |
| 8) Sinnott C, Edmonds P, Cropley I, et al : Flecainide in cancer nerve pain. Lancet 1991 ; 337 : 1347 | 22 |
| | 23 |
| | 24 |
| | 25 |
| | 26 |
| | 27 |
| | 28 |
| | 29 |
| | 30 |
| | 31 |
| | 32 |
| | 33 |
| | 34 |
| | 35 |
| | 36 |
| | 37 |
| | 38 |
| | 39 |
| | 40 |
| | 41 |
| | 42 |
| | 43 |
| | 44 |
| | 45 |
| | 46 |
| | 47 |
| | 48 |
| | 49 |
| | 50 |
| | 51 |

プロカインアミド塩酸塩 procainamide hydrochloride

(別名:塩酸プロカインアミド)

1) 薬理作用^{1,2)}

(1) 作用機序

ナトリウムチャネル遮断薬で活動電位の持続時間を延長させる。筋細胞膜を通るナトリウム電流を抑制して心筋各部の興奮性(異所性自動能)および刺激伝導性を抑制し、被刺激性を低下させて、刺激生成異常による各種不整脈に対して抑制作用を示す。

Vaughan-Williams分類のIaに分類される。

(2) 薬効

多くの頻脈性不整脈に有効である。 α 受容体遮断効果による血圧低下、陰性変力作用には注意が必要である。

(3) 薬物動態

経口投与後の吸収は良好で、生物学的利用能は75~90%である。有効血漿中濃度は4~10 μ g/mL、血漿蛋白結合率は15%である。肝臓で一部が本薬と同等の抗不整脈作用を持つ活性代謝物N-アセチルプロカインアミドとなり、両者とも腎より排泄される。血中濃度消失半減期は、腎機能正常者で約3時間と短い、腎機能障害患者では延長する。血液透析による除去率は約30%である。

2) 適応

頻脈性不整脈に幅広い適応がある。

(1) 錠剤

期外収縮(上室性、心室性)、急性心筋梗塞における心室性不整脈の予防、心房細動(新鮮および陳旧性)、発作性頻拍(上室性、心室性)の治療および予防、発作性心房細動の予防、電気ショック療法との併用およびその後の洞調律の維持、手術および麻酔に伴う不整脈の予防

(2) 注射薬

期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍(上室性、心室性)、心房細動(新鮮および陳旧性)、心房粗動、手術および麻酔に伴う不整脈

3) 用法

(1) 錠剤

1回0.25~0.5gを3~6時間ごとに内服する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 注射薬

通常、緊急時に用いる。

① 静注

成人で0.2~1gを50~100mg/minの速度で投与し、正常洞調律に復した場合、中毒症状が出現した場合、あるいは総量が1,000mgに達した場合には中止する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

② 筋注

成人で1回0.5gを4~6時間ごとに行う。なお、年齢、症状により適宜増減する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

① 頻回に患者の状態を観察(注射の場合は持続的に心電図を監視)し、心電図異常(PQ延長、QRS幅増大、QT延長、徐脈など)や血圧低下などが認められた場合は減量または中止し、必要であれば体外ペーシングや除細動を行う。

② 鬱血性心不全または基礎心疾患(心筋梗塞、弁膜症、心筋症など)を有し心不全をきたす可能性がある患者では、心室頻拍、心室細動が発現する危険性が高い。

③ 本薬により心房細動や心房粗動から洞調律に回復したとき、塞栓が起こることがある。その可能性が予測される場合(塞栓の既往や一過性脳虚血発作などの症状があるもの)には抗凝固薬の併用を考慮する。

(2) 禁忌

① 刺激伝導障害のある患者

房室ブロック、洞房ブロック、脚ブロックなど；刺激伝導抑制作用によりこれらの障害がさらに悪化することがある。

② 重篤な鬱血性心不全

心室頻拍、心室細動などの不整脈が発現または増悪する危険性がきわめて高い。

③ モキシフロキサシン、バルデナフィル、アミオダロン注射薬、トレミフェンを投与中の患者

Torsades de pointesを含む心室性頻拍、QT延長の危険性がある^{3,4)}。

| | |
|---|----|
| ④重症筋無力症の患者 | 1 |
| 筋力低下が増悪することがある。 | 2 |
| ⑤本薬の成分に対し過敏症の既往がある患者 | 3 |
| (3) 慎重投与 | 4 |
| ①鬱血性心不全の患者 | 5 |
| ②心筋梗塞、弁膜症、心筋症など基礎心疾患のある患者 | 6 |
| ③低血圧の患者 | 7 |
| 血圧下降が発現することがある。 | 8 |
| ④重篤な肝・腎機能障害のある患者 | 9 |
| 血中濃度の高値が持続することがある。 | 10 |
| ⑤気管支喘息の患者 | 11 |
| 症状が悪化することがある。 | 12 |
| ⑥血清カリウム低下のある患者 | 13 |
| 催不整脈作用が発現しやすい。 | 14 |
| ⑦高齢者 | 15 |
| 肝・腎機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすい。 | 16 |
| (4) 相互作用 | 17 |
| ①作用増強 | 18 |
| 本薬の代謝阻害または本薬および活性代謝物(N-アセチルプロカインアミド)の腎クリアランス低下などの相互作用のために、アミオダロン経口剤とシメチジンは催不整脈作用の増強、 β 受容体遮断薬は心機能抑制作用が増強するおそれがある。 | 19 |
| ②作用減弱 | 21 |
| 本薬の代謝産物によってサルファ剤の抗菌力が減弱する。 | 22 |
| ③スニチニブ | 23 |
| 併用によりQT延長作用が相加的に増加するおそれがある。 | 24 |
| ④ジギタリスとの併用は差し支えないが、ジギタリス中毒による房室ブロックに注意する。 | 25 |
| (5) 副作用⁵⁻⁹⁾ | 26 |
| ①重大な副作用 | 27 |
| a) 心室頻拍、心室粗動、心室細動、心不全(心電図上QRS幅の異常な増大や期外収縮の増加、心筋収縮力低下による血圧低下) | 28 |
| b) 全身性エリテマトーデス(SLE)様症状(発熱、紅斑、筋肉痛、関節炎、多発性関節痛、胸部痛、心膜炎、胸水など) | 29 |
| c) 無顆粒球症(発熱、咽頭痛、倦怠感など) | 30 |
| ②その他の副作用 | 31 |
| Torsades de pointes、過敏症(発熱、悪寒、発疹、好酸球増多など)、精神神経系症状(頭痛、不眠、幻視、幻聴など)、消化器症状(嘔気、嘔吐、食欲不振、下痢など)、血液異常(白血球減少、血小板減少、貧血など)、ミオパチー、抗リン脂質抗体症候群などがある。 | 32 |
| (6) 高齢者 | 34 |
| ①肝・腎機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいので慎重に投与する。 | 35 |
| (7) 妊婦 | 36 |
| ①治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与する。 | 37 |
| ②授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせる。 | 38 |
| (8) 小児 | 39 |
| ①低出生体重児、新生児に使用するには十分注意する。 | 40 |
| ②新生児において、注射剤の添加物として使用されるベンジルアルコールによると疑われる中毒症状を発現した新生児の症例が報告されている ¹⁰⁾ 。 | 41 |
| | 42 |
| | 43 |
| 5) 参考文献 | 44 |
| 1) 内山芳朗, 柴井清, 三橋修, 他: プロカインアミドの体内動態に関する臨床薬理学的研究. 医療 1983 ; 37 : 359-363 | 45 |
| 2) 加藤法喜, 桜井正之, 西野哲男, 他: Procainamide 慢性投与下における心疾患患者の Procainamide と N-Acetylprocainamide の Pharmacokinetics. 臨床薬理 1982 ; 13 : 35-36 | 46 |
| 3) Windle J, Prystowsky EN, Miles WM, et al : Pharmacokinetic and electrophysiologic interactions of amiodarone and procainamide. Clin Pharmacol Ther 1987 ; 41 : 603-610 | 47 |
| 4) Lesko LJ : Pharmacokinetic drug interactions with amiodarone. Clin Pharmacokinetics 1989 ; 17 : 130-140 | 48 |
| 5) 三井田努, 小田弘隆, 佐藤広則, 他: 硫酸マグネシウムが有効であった薬剤起因性 torsade de pointes(Tdp)の 2例. 心臓 1990 ; 22 : 724-728 | 49 |
| | 50 |
| | 51 |

| | |
|--|----|
| (症例報告) | 1 |
| 6) Azocar J : Anti-myeloid-cell antibody in procainamide-induced agranulocytosis. Lancet 1984 ; 1 : 1069-1070 (症例報告) | 2 |
| 7) Amadio P Jr, Cummings DM, Dashow L : Procainamide, quinidine, and lupus erythematosus. Ann Intern Med 1985 ; 102 : 419 (症例報告) | 3 |
| 8) Venkayya RV, Poole RM, Pentz WH, et al : Respiratory failure from procainamide-induced myopathy. Ann Intern Med 1993 ; 119 : 345-346 (症例報告) | 4 |
| 9) Landrum EM, Siegert EA, Hanlon JT, et al : Prolonged thrombocytopenia associated with procainamide in an elderly patient. Ann Pharmacother 1994 ; 28 : 1172-1176 (症例報告) | 5 |
| 10) Gershanik J, Boecler B, Ensley H, et al : The gasping syndrome and benzyl alcohol poisoning. N Engl J Med 1982 ; 307 : 1384-1388 (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 |

プロプラノロール塩酸塩 propranolol hydrochloride

(別名:塩酸プロプラノロール)

1) 薬理作用

(1) 作用機序

非選択的 β 受容体遮断薬であり、 β_1 、 β_2 アドレナリン受容体に同程度の親和性を有する。内因性交感神経刺激作用はないが、高用量では膜安定化作用を有する。

(2) 薬効

①循環器系

心臓 β アドレナリン受容体遮断により、心房および房室伝導は抑制され、心拍数、心拍出量は減少する。房室結節では不応期が延長する。末梢血管は β_2 受容体の遮断により血管抵抗が上昇するが、長期投与では影響しない。冠血管は、 β_2 受容体の遮断により相対的に α 受容体優位となり、冠血流は減少するが、心仕事量の減少により心筋酸素消費量が低下し、冠血流量低下による酸素供給低下を打ち消し、結果的には心筋の酸素需要/供給バランスは改善する。

②呼吸器系

気管支平滑筋の β_2 受容体を遮断し、気管支収縮を起こすが、正常人の気道にはほとんど影響しない。しかし、気管支喘息患者、慢性閉塞性肺疾患では問題となる。

③代謝系

インスリンによる低血糖を増強する。これは、インスリンによる低血糖および糖尿病患者で問題となる。血漿遊離脂肪酸の減少、HDLコレステロールの低下、LDLコレステロールおよびトリグリセリドの上昇、低カリウム血症などがある。

(3) 薬物動態

①脂溶性が高く、経口投与ではほぼ完全に吸収される。しかし、門脈循環の初回通過時に肝臓で代謝され、全身循環系に達するのは約25%である。肝臓での代謝は個体差が大きく、経口投与後の血漿濃度には大きなばらつき(約20倍)がある。本薬は大きな分布容積を示し(4L/kg)、容易に中枢神経系に入る。血中では約90%が血漿蛋白と結合している。血中半減期は約4時間と短い、抗高血圧作用は持続的で、1日2回の投与でよい。

②肝臓で代謝され、尿中に排泄されるので、クリアランスは肝血流量、肝疾患により変化し、肝での代謝に影響を及ぼす他の薬物の投与によっても変化する可能性がある。静注では2分以内に作用が発現し、3~5分で最大となる。

2) 適応

(1) 注射液

①狭心症

②期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍(上室性、心室性)、頻拍性心房細動(徐脈効果)、麻酔に伴う不整脈、新鮮心房細動、洞性頻脈

③褐色細胞腫手術時^{1,2)}

(2) 錠剤

①本態性高血圧症(軽症~中等症)

②狭心症³⁾

心筋梗塞後の患者の死亡率を改善する。

③期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防

④褐色細胞腫手術時

⑤片頭痛発作の発症抑制

⑥右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制(ファロー四徴症等を原疾患とする右室流出路狭窄による低酸素発作が対象)

(3) 緑内障、肥大型閉塞性心筋症、甲状腺機能亢進症、片頭痛の予防、パニック症状、薬物依存症の退薬症状、振戦、門脈高血圧における静脈瘤出血

現在、本邦では保険適応外である。

3) 用法

褐色細胞腫の患者では、本薬投与により血圧が急激に上昇することがあるので、本薬を単独で投与しない(褐色細胞腫の患者に投与する場合には、常に α 遮断薬を併用する)。

(1) 注射液

1回2~10mgを、麻酔時には1~5mgを徐々に静注する、なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 錠剤

| | |
|--|----|
| ①本態性高血圧症(軽症～中等症)に使用する場合 | 1 |
| 1日30～60mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は120mgまで漸増し、1日3回に分割経口投与する。 | 2 |
| ②狭心症、褐色細胞腫手術時に使用する場合 | 3 |
| 1日30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mg、90mgと漸増し、1日3回に分割経口投与する。 | 4 |
| ③期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防に使用する場合 | 5 |
| 成人では1日30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mg、90mgと漸増し、1日3回に分割経口投与する。 | 7 |
| 小児では、1日0.5～2mg/kgを低用量から開始し、1日3～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。効果が不十分な場合には1日4mg/kgまで増量することができるが、1日投与量として90mgを超えないようにする。 | 8 |
| ④片頭痛発作の発症抑制に使用する場合 | 10 |
| 1日20～30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mgまで漸増し、1日2回あるいは3回に分割経口投与する。 | 11 |
| ⑤右室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制に使用する場合 | 12 |
| 乳幼児にはプロプラノロール塩酸塩として1日0.5～2mg/kgを、低容量から開始し、1日3～4回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減する。効果が不十分な場合には1日4mg/kgまで増量することができる。 | 13 |
| | 14 |
| | 15 |
| 4) 注意点 | 16 |
| (1) 基本的注意点 | 17 |
| ①投与には心電図、血圧測定等の心機能検査を行いながら行う。必要に応じて希釈し、緩徐(1mg/min以下)に静注する。高度伝導障害、心停止、心室細動のような不整脈が突然発生することがあるので、QRS幅が増大したときなどには投与を中止し、必要に応じてアトロピンなどを使用する。 | 18 |
| ②狭心症の患者で急に投与を中止したとき、症状が悪化したり、心筋梗塞を起こした症例が報告されているので、休薬する場合は漸減する。 | 19 |
| ③眩暈、ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者は(特に投与初期)には、自動車の運転等危険を伴う作業に注意させる。 | 20 |
| ④片頭痛患者においては、本剤は発現した頭痛発作を緩解する薬剤ではないので、本剤投与中に頭痛発作が発現した場合には必要に応じて頭痛発作治療薬を頓用させる。 | 21 |
| ⑤片頭痛患者においては、本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、頭痛発作発現の消失・軽減により患者の日常生活への支障が無くなったなら、一旦本剤の投与を中止し、投与継続の必要性について検討する。 | 22 |
| ⑥褐色細胞腫の患者に対しては常に α 遮断薬を併用し本剤を単独で投与しない。 | 23 |
| (2) 禁忌 | 24 |
| ①本剤の成分に対して過敏症の既往 | 25 |
| ②気管支喘息 | 26 |
| 気管支痙攣が起こることがある。 | 27 |
| ③糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシス(アシドーシスによる心筋収縮力抑制を増強するおそれがある。) | 28 |
| ④高度または症状を呈する徐脈、房室ブロック(Ⅱ～Ⅲ度)、洞房ブロック、洞不全症候群。 | 29 |
| ⑤心原性ショック(心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。) | 30 |
| ⑥肺高血圧による右心不全(心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。) | 31 |
| ⑦鬱血性心不全(心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。) | 32 |
| ⑧低血圧症 | 33 |
| ⑨長期間絶食状態(低血糖症状を起こしやすく、かつその症状をマスクし、発見を遅らせる危険性がある。) | 34 |
| ⑩重度末梢循環障害(壊疽等の症状が悪化するおそれがある。) | 35 |
| ⑪未治療の褐色細胞腫 | 36 |
| ⑫異型狭心症(症状が悪化するおそれがある。) | 37 |
| ⑬リザトリブタン投与中の患者 | 38 |
| (3) 副作用 | 39 |
| ①重大な副作用 | 40 |
| a) 鬱血性心不全(または鬱血性心不全悪化)、徐脈、末梢性虚血(レイノー様症状等)、房室ブロック、失神を伴う起立性低血圧 | 41 |
| b) 無顆粒球症、血小板減少症、紫斑病 | 42 |
| c) 気管支痙攣、呼吸困難、喘鳴 | 43 |
| ②その他の副作用 | 44 |
| a) 過敏症 | 45 |
| 発疹等 | 46 |
| | 47 |
| | 48 |
| | 49 |
| | 50 |
| | 51 |

| | |
|---|----|
| b) 循環器 | 1 |
| 低血圧、胸内苦悶、労作時息切れ、胸部不快感・胸部不安感 | 2 |
| c) 精神神経系 | 3 |
| 頭痛、眩暈、ふらふら感、眠気、不眠、幻覚、抑うつ、悪夢、錯乱、痺れ等、気分変化、精神変調 | 4 |
| d) 眼 | 5 |
| 視力異常、霧視、涙液分泌減少 | 6 |
| e) 消化器 | 7 |
| 口渇、嘔気、嘔吐、食欲不振、上腹部不快感、腹部痙攣、便秘、下痢等 | 8 |
| f) 肝臓 | 9 |
| 肝機能異常〔AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、A1-P上昇等〕 | 10 |
| g) その他 | 11 |
| 脱力感、疲労感、筋肉痛、可逆的脱毛、LDH上昇、血中尿素上昇、血糖値低下、乾癬様皮疹、乾癬悪化、抗核抗体陽性化、重症筋無力様症状、重症筋無力症悪化。 | 12 |
| 無力様症状、重症筋無力症悪化。 | 13 |
| (4) 高齢者 | 14 |
| ① 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている。 | 15 |
| 脳梗塞等が起こることがある。 | 16 |
| ② 休薬を要する場合は、漸減する。 | 17 |
| (5) 妊婦 | 18 |
| ① 妊娠中の投与により新生児の発育遅延、血糖値低下、呼吸抑制が認められたとの報告があり、動物実験で胎仔に対して、母体より長時間β遮断作用を示すことが報告されているので、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、緊急でやむを得ない場合以外は投与しないことが望ましい。 | 19 |
| 時間β遮断作用を示すことが報告されているので、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、緊急でやむを得ない場合以外は投与しないことが望ましい。 | 20 |
| 投与しないことが望ましい。 | 21 |
| ② 母乳中へ移行することが報告されているので、投与中は授乳を避ける。 | 22 |
| (6) 小児 | 23 |
| 低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安全性は確立していない。 | 24 |
| | 25 |
| 5) 参考文献 | 26 |
| 1) 小笠原久美子, 大高公成, 秋山博美: ランジオロールで循環管理を行った腹腔鏡下褐色細胞腫摘出術の1例. 臨麻 2003; 27: 1292-1294 | 27 |
| 2) 高木俊雄, 中川雅史, 瀬尾憲正: ランジオロールで術中管理を行った褐色細胞腫の1症例. 臨麻 2004; 28: 1579-1580 | 28 |
| 3) Freemantle N, Cleland J, Young P, et al: β-blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. Br Med J 1999; 318: 1730-1737 | 29 |
| | 30 |
| | 31 |
| | 32 |
| | 33 |
| | 34 |
| | 35 |
| | 36 |
| | 37 |
| | 38 |
| | 39 |
| | 40 |
| | 41 |
| | 42 |
| | 43 |
| | 44 |
| | 45 |
| | 46 |
| | 47 |
| | 48 |
| | 49 |
| | 50 |
| | 51 |

ベラパミル塩酸塩 verapamil hydrochloride

(別名:塩酸ベラパミル、イプロベラトリル塩酸塩 iproveratril hydrochloride)

1) 薬理作用

(1) 作用機序

選択的カルシウムチャンネル拮抗薬であり、膜電位依存性L型Ca²⁺チャンネルを介した細胞外液Ca²⁺の細胞内流入遮断作用を示す。速Na⁺チャンネルの遮断作用もあわせ持っている。

(2) 薬効

血管平滑筋の収縮を抑制し、冠動脈を拡張させ、血圧を低下させる。心臓では、早期反応細胞(心室収縮性細胞)の活動電位第2相の間と、洞房結節と房室結節を含む晩期反応細胞による活動電位第0相の間で、膜電位依存性L型Ca²⁺チャンネルを介してCa²⁺の流入を減少させる。このCa²⁺の内向き電流の抑制により、抗不整脈作用を示す。心臓の中でもK⁺電流がないために膜電位が浅く、ナトリウム電流が不活性化し、カルシウム電流により脱分極する洞房結節や房室結節に作用する。副伝導路による逆行性伝導には作用しない。他のカルシウムチャンネル拮抗薬に比し、心臓選択性が強く、細動脈選択性は弱い。

(3) 薬物動態

①5mg静注後の半減期はα相1分、β相32分、γ相4時間である。治療域の血中濃度は100~300ng/mLである。

②代謝酵素はおもにチトクロームP450(CYP3A4)であり、主要代謝物はN-脱メチル化されたノルベラパミルであり抗不整脈作用を有する。

③排泄経路は尿中70%、糞中15%であり、ベラパミルおよび代謝産物の尿中排泄率は、24時間までに投与量の23.7%であった。

④蛋白結合率は90%であり、他の薬物(リドカイン、ジアゼパム等)の存在により、非結合割合が増加し、薬理活性が上昇する。

⑤CYP3A4に対する競合阻害作用により、他の薬物の血中濃度あるいは本薬の血中濃度の上昇あるいは低下の薬物相互作用に注意が必要である。

⑥経口投与に対する反応は、性差があり、消失半減期は男性(11.0hr)よりも女性(7.2hr)が短く、排泄が早い²⁾。

2) 適応

成人

(1) 頻脈性不整脈(心房細動・粗動、発作性上室性頻拍)(注射薬および錠剤ともに適応あり)

徐拍化による心拍数コントロール

洞性頻脈や上室性頻脈の発作の停止や徐拍化、あるいは房室結節を介するリエントリー性不整脈(心房細動・粗動)の停止や徐拍化が適応である³⁾。手術中⁴⁾ならびに術後⁵⁾の上室性頻拍性不整脈の治療に使用されている。American Heart AssociationのSpecial Report⁶⁾では心房細動の心拍調節を早急に行う場合の静注薬の1つとして推薦されている。このことは上室性頻拍、心房粗動についても同様と考えられている⁷⁾。メタアナリシスでは、アデノシンとの上室性頻拍の発作停止率、再発率、死亡率、主要副作用発現率などに違いはなく、アデノシンの方が発作停止までの時間は短く、ベラパミルの方が低血圧の発生の報告があるが、嘔気・息切れ・頭痛などの小副作用は少ない⁸⁾。

(2) 狭心症、心筋梗塞(急性期を除く)、その他の虚血性心疾患(錠剤のみに適応あり)

異型狭心症の冠動脈収縮に対する静注の有効性が報告されている^{9,10)}。

小児

頻脈性不整脈(心房細動・粗動、発作性上室性頻拍)

3) 用法

成人では、生理食塩水またはブドウ糖注射液で希釈し、1回5mgを5分以上かけて緩徐に静脈内に注射する。上室性頻脈性不整脈に対する推奨量は75~150μg/kg(5~10mg 成人)静注。初回投与で効果が確認され、効果を維持する必要があると判断された場合は、維持量として点滴静注を0.05~0.2mg/minで行う^{6,7,11-14)}。

小児では、1回0.1~0.2mg/kg(ただし、1回5mgを超えない)を、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖注射液で希釈し、5分以上かけて緩徐に静脈内に注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①心電図を連続的に監視する。

②頻回の血圧測定を行う。

③投与中に徐脈や血圧低下などの異常が観察された場合には、減量または投与を中止すること。また必要に応じて適切な処置を行う。

| | |
|---|----|
| ④投与中に不整脈が停止した場合には、患者の様子をみて投与を中止する。 | 1 |
| (2) 禁忌 | 2 |
| ①重篤な低血圧あるいは心原性ショックのある患者 | 3 |
| 血圧をさらに低下させることがある。 | 4 |
| ②高度の徐脈、洞房ブロック、房室ブロック(第Ⅱ～Ⅲ度)のある患者 | 5 |
| 刺激伝導をさらに悪化させることがある。 | 6 |
| ③重篤な鬱血性心不全のある患者 | 7 |
| 心不全をさらに悪化させることがある。 | 8 |
| ④急性心筋梗塞のある患者 | 9 |
| 心機能をさらに悪化させることがある。 | 10 |
| ⑤重篤な心筋症のある患者 | 11 |
| 心機能をさらに悪化させることがある。 | 12 |
| ⑥β遮断薬の静注を受けている患者 | 13 |
| 心機能の低下や徐脈が起こることがある。 | 14 |
| ⑦本薬の成分に対して過敏症の既往のある患者 | 15 |
| (3) 慎重投与 | 16 |
| ①低血圧の患者 | 17 |
| ②第Ⅰ度の房室ブロックのある患者 | 18 |
| ③WPW、LGL症候群の患者 | 19 |
| 本薬の房室伝導抑制作用により、心房興奮が副伝導路を通りやすくなり、心室細動を生じることがある。 | 20 |
| ④鬱血性心不全のある患者 | 21 |
| ⑤基礎心疾患(心筋症、弁膜症、高血圧性心疾患等)のある患者 | 22 |
| ⑥重篤な肝・腎不全のある患者 | 23 |
| 本薬の血中濃度が予想以上に増加し、副作用に発展することがある。 | 24 |
| ⑦筋ジストロフィーのある患者 | 25 |
| 本薬はおもに平滑筋を弛緩させるが、骨格筋に対しても作用を有し、筋収縮力を低下させることがある。 | 26 |
| (4) 相互作用 | 27 |
| ①併用禁忌薬 | 28 |
| 静注用β遮断薬(両者の心抑制作用が相互に増強される。) | 29 |
| ②併用注意薬 | 30 |
| a) 吸入麻酔薬 | 31 |
| 術前から心機能が低下している患者で、さらに心機能抑制、心拍出量の低下が起こる可能性がある。 | 32 |
| b) 筋弛緩薬 | 33 |
| 本薬に筋弛緩作用はないが、筋弛緩薬の作用を増強させる。 | 34 |
| c) 局所麻酔薬 | 35 |
| 本薬はナトリウムチャンネル遮断作用があり局所麻酔薬活性も持つので、局所麻酔に局所麻酔薬を使った上に本薬を使用すると局所麻酔薬中毒の可能性を高める。 | 36 |
| d) 抗不整脈薬(リドカイン、プロカインアミド、ビルシカイニド、フレカイニド、キニジン、低カリウム血症を起こすことがある薬物) | 38 |
| 相加的な抗不整脈作用の増強や低カリウム血症により不整脈を生じることがある。 | 39 |
| e) CYP3A4に対する競合阻害作用により本薬の血中濃度を上昇させる薬物として、リトナビル、インジナビル、アタザナビル、キヌプリスチン、ダルホプリスチン、イトラコナゾール、ミコナゾールなどがある。 | 40 |
| f) 本薬によるCYP3A4に対する競合阻害作用により、血中濃度が上昇する薬物として、アブリンジン、カルバマゼピン、ミダゾラム、セレギリン、シクロスポリン、パクリタキセル、ビノレルビン、ゲフィチニブ、エレトリプタンなどがある。 | 42 |
| g) CYP3A4の誘導により、本薬の血中濃度を低下させる薬物として、リファンピシン、フェニトイン、フェノバルビタールなどがある。 | 44 |
| h) ダントロレンナトリウム | 46 |
| 機序は不明だが高カリウム血症や心機能低下が生じることがある。 | 47 |
| i) 本薬による肝薬物代謝酵素阻害作用により、血中濃度を上昇させる薬物として、テオフィリン、アミノフィリン、コリンテオフィリンなどがある。 | 48 |
| j) ジギタリス | 50 |
| 本薬との相加的な心刺激作用により不整脈が生じる。 | 51 |

| | |
|--|----|
| k) 血圧降下剤 | 1 |
| 血管拡張作用が増強される。 | 2 |
| l) β -遮断薬・ラウオルフィア製剤 | 3 |
| 心抑制作用が増強される。 | 4 |
| m) ダビガトラン | 5 |
| ダビガトランの血中濃度を上昇させる。 | 6 |
| (5) 副作用 | 7 |
| ① 循環器 | 8 |
| 血圧低下、心室性期外収縮、洞停止、房室ブロック、徐脈、上室性期外収縮、心室性頻拍、脚ブロック、洞房ブロック、一過性心停止 | 9 |
| ② 消化器 | 10 |
| 悪心、嘔吐、口渴 | 11 |
| ③ 肝臓 | 12 |
| AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等 | 13 |
| ④ その他 | 14 |
| 胸痛、頭痛、顔面のほてり、臭気感 | 15 |
| (6) 妊婦 | 16 |
| ① 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。マウスでは経口投与により胎児毒性(死胎)が報告されている。子宮血流の低下が報告されている。 | 17 |
| ② 授乳婦への投与は避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止すること。 | 18 |
| (7) 小児 | 19 |
| 新生児及び乳幼児はカルシウム拮抗薬の感受性が高く、徐脈、心停止の危険性が大きい。 | 20 |
| | 21 |
| | 22 |
| | 23 |
| 5) 参考文献 | 24 |
| 1) Stoelting RK : Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice 2nd ed. J.B.Lippincott Company, Philadelphia, 1991, pp353-364 | 25 |
| 2) Dadashzadeh S, Javadian B, Sadeghian S : The effect of gender on the pharmacokinetics of verapamil and norverapamil in human. Biopharm Drug Dispos 2006 ; 27 : 329-334 | 26 |
| 3) Kikler DM, Spurrel RA : Verapamil in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia. Postgrad Med J 1974 ; 50 : 447-453 | 27 |
| 4) Brichard G, Zimmerman PE : Verapamil in cardiac dysrhythmias during anaesthesia. Br J Anaesth 1970 ; 42 : 1005-10 | 28 |
| 5) Iberty TJ, Benjamin E, Paluch TA, et al : Use of constant infusion of verapamil for the treatment of postoperative supraventricular tachycardia. Crit Care Med 1986 ; 14 : 283-284 | 29 |
| 6) Prystowsky EN, Benson DW Jr, Fuster V, et al : Management of patients with atrial fibrillation : a statement for healthcare professionals from the subcommittee on electrocardiography and electrophysiology, American Heart Association. Circulation 1996 ; 93 : 1262-1277 | 30 |
| 7) Waxman HL, Myerburg RJ, Appel R, et al : Verapamil for control of ventricular rate in paroxysmal supraventricular tachycardia and atrial fibrillation or flutter : a double-blind randomized cross-over study. Ann Intern Med 1981 ; 94 : 1-6 | 31 |
| 8) Holdgate A, Foo A : Adenosine versus intravenous calcium channel antagonists for the treatment of supraventricular tachycardia in adults. Cochrane Database Syst Rev 2006 ; 18 : CD005154 | 32 |
| 9) Johnson SM, Mauritsen DR, Willerson, et al : Controlled trial of verapamil for Prinzmetal's variant angina. N Engl J Med 1981 ; 304 | 33 |
| 10) Eisenberg MJ, Brox A, Bestawros AN : Calcium channel blockers : an update. Am J Med 2004 ; 116 : 34-43 | 34 |
| 11) Rinckenberger RL, Prystowsky EN, Heger JJ, et al : Effects of intravenous and chronic oral verapamil administration in patients with supraventricular tachyarrhythmias. Circulation 1980 ; 62 : 996-1010 | 35 |
| 12) Reiter MJ, Shand DG, Aanonsen LM, et al : Pharmacokinetics of verapamil : experience with a sustained intravenous infusion regimen. Am J Cardiol 1982 ; 50 : 716-721 | 36 |
| 13) Henry PD : Comparative pharmacology of calcium antagonists : nifedipine, verapamil, and diltiazem. Am J Cardiol 1980 ; 46 : 1047-1058 | 37 |
| 14) Kates RE : Calcium antagonists : pharmacokinetics properties. Drugs 1983 ; 25 : 113-124 | 38 |
| | 39 |
| | 40 |
| | 41 |
| | 42 |
| | 43 |
| | 44 |
| | 45 |
| | 46 |
| | 47 |
| | 48 |
| | 49 |
| | 50 |
| | 51 |

ミルリノン milrinone

1) 薬理作用

(1) 作用機序

cAMPを特異的に分解するホスホジエステラーゼⅢを選択的に阻害し、心筋細胞、血管平滑筋細胞の細胞内cAMPを増加させる。心臓では細胞内カルシウム濃度を上昇させて強心作用を、血管では細胞内カルシウム濃度を低下させて拡張作用を示す。冠動脈バイパス術後の動脈・静脈グラフトの拡張作用がある。

(2) 薬効

- ①用量依存的に右心房、乳頭筋、心筋の発生張力、心拍出力、1回拍出力を増大させ、肺動脈楔入圧、全末梢血管抵抗を低下させる。心筋収縮力の増強作用はアムリノンの約10～30倍である。
- ②心不全では、心収縮力、心拍出力、1回拍出力、冠静脈洞血流量を増加させ、左心室拡張終期圧と全末梢血管抵抗を減少させ、心不全を改善する。
- ③強心作用の発現時に心筋酸素消費量はほとんど増加せず、心筋虚血を悪化させない。
- ④冠動脈バイパス術後の動脈、静脈グラフトを拡張させる¹⁾。
- ⑤炎症性サイトカインを抑制し、抗炎症性サイトカインを増強する²⁾。

(3) 薬物動態

投与終了後の消失は速やかであり、消失相半減期は健康人で約50分である。心不全患者では1～3時間である。心不全患者では、腎機能低下の程度に応じて血漿中の濃度が増加する傾向がある。蛋白結合率は77～96%である。代謝はほとんど受けず、単回静注後4時間までに投与量の85%以上が、24時間までに93%以上が、未変化体のまま尿中へ排泄される。

2) 適応

次の状態での他の薬物では効果が不十分な場合が適応である。

- (1) 急性心不全(特に拡張障害や後負荷の上昇を伴う重症心不全)^{3,4)}
- (2) 低心拍出力症候群
- (3) カテコラミン無効時
- (4) カテコラミンで重篤な不整脈が誘発された症例
- (5) 開心術における人工心肺離脱時の循環補助⁵⁻⁸⁾

3) 使用方法

(1) 用法・容量

注射液をそのまま、または必要に応じて生理食塩液、ブドウ糖注射液、乳酸リンゲル液、総合アミノ酸注射液等で希釈し、初期投与量として50 μ g/kgを10分間かけて静注する。必要に応じて、引き続き0.5 μ g/kg/minで点滴静注する。最大効果発現時間は10分後である。作用持続時間は0.5～1時間である。投与量は血行動態、臨床症状に応じて0.25～0.75 μ g/kg/minの範囲で適宜増減する。状態により、点滴静注から開始する。米国のガイドライン⁹⁾では初期投与と高用量投与による血圧低下や不整脈発生などの副作用を避ける目的で、初めから0.1 μ g/kg/minで開始し、0.2～0.3 μ g/kg/minの維持量で症状の改善が得られるとしており、本邦でも初期負荷投与を行わずに最初から持続投与を行うことが多くなっている¹⁰⁾。

(2) 長時間投与

48時間を超えて投与する必要がある場合には、血行動態および全身状態等を十分監視しながら慎重に投与する。1日の総投与量は1.13 mg/kg(承認された用量上限で24時間投与した場合に相当)を超えない。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①腎排泄性であり、腎機能が低下している患者では血漿中の濃度が高くなる可能性があるため、血圧、心拍数、心電図、尿量、腎機能、体液および電解質、また可能な限り肺動脈楔入圧、心拍出力および血液ガス等を十分に監視しながら投与する。点滴静注では0.25 μ g/kg/minから開始するなど過量投与にならないよう慎重に投与する。血清クレアチニン値が3.0mg/dLを超える患者では、本薬の血漿中濃度が高くなる可能性があるため、このような患者では特に注意する。
- ②他の注射液と混合せずに用いることが望ましい。
- ③本剤の投与により臨床症状が改善し、患者の状態が安定した場合には、漫然と投与することなく他の治療法に変更する。
- ④高度の大動脈弁狭窄症・僧帽弁狭窄症等がある患者では、本剤に十分反応しない可能性がある。

- ⑤急性心不全患者では、本剤投与により不整脈発生の可能性を高めるおそれがあるので、初期投与量減量など注意する。 1
- ⑥利尿剤を大量投与されている患者では、十分に反応しない可能性が有る。 2
- ⑦利尿薬投与によって生じた低カリウム血症によって、ジギタリスによる不整脈が発生しやすくなるので、併用には注意する。 3
- ⑧ドパミンやドブタミン等のカテコラミン系強心薬との併用は不整脈の発現を助長するおそれがある。 4
- (2) 禁忌** 5
- ①肥大型閉塞性心筋症のある患者 6
流出路閉塞が悪化する可能性がある。 7
- ②本薬の成分に対し過敏症のある患者 8
- (3) 副作用** 9
- ①不整脈。心室性期外収縮、心室頻拍、心室性頻拍(torsades de pointesを含む)、心室細動、心房細動 10
- ②血圧低下(オルプリノン>アムリノン>ミルリノンの順である)¹¹⁾ 11
- ③腎機能の低下している患者では、腎機能の悪化をきたすことがある。 12
- ④血小板減少(アムリノン>ミルリノン>オルプリノンの順である)¹¹⁾ 13
- ⑤嘔気・嘔吐 14
- ⑥ほてり感、頭痛、肝機能障害、LDH上昇、気管支攣縮 15
- (4) 高齢者** 16
- 高齢者では、腎機能が低下していることが多いので、過量投与にならない様に慎重に投与する。 17
- (5) 妊婦** 18
- 妊婦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。 19

5) 参考文献 20

- 1) He GW, Yang CQ : Vasorelaxant effect of phosphodiesterase-inhibitory milrinone in the human radial artery used as coronary bypass graft. J Thorac Cardiovasc Surg 119 : 1039-1045, 2000 21
- 2) Mollhoff T, Loick HM, van Aken H, et al : Milrinone modulates endotoxemia, systemic inflammation, and subsequent acute phase response after cardiopulmonary bypass. Anesthesiology 90 : 72-80, 1999 22
- 3) 加藤和三, 高野照夫, 早川弘一, 他 : 急性心不全に対するミルリノン投与効果の検討. 医学のあゆみ 1994 ; 168 : 855-868 23
- 4) 加藤和三, 高野照夫, 百村伸一, 他 : ミルリノンの臨床的研究. 臨床成人病 1994 ; 24 : 395-410 24
- 5) 尾本良三, 許俊鋭, 川田志明, 他 : 開心術後の心不全に対するミルリノン投与効果の検討. 外科診療 1994 ; 36 : 243-251 25
- 6) Levy JH, Bailey JM, Deeb GM, et al : Intravenous milrinone in cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2002 ; 73 : 325-330 26
- 7) Doolan LA, Jones EF, Kalman J, et al : A placebo-controlled trial verifying the efficacy of milrinone in weaning high risk-patients from cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth 1997 ; 11 : 37-41 27
- 8) 日比野成俊, 富野哲夫, 佐藤晴瑞, 他 : 開心術中より投与した milrinone の効果の検討. 胸部外科 2000 ; 53 : 1019-1023 28
- 9) HFSA 2006 Comprehensive heart failure practice guideline. J Card Fail 2006 ; 12 : e1-122 (http://www.hfsa.org/hf_guidelines.asp) 29
- 10) 一ノ宮大雅, 原哲也 : ホスホジエステラーゼⅢ阻害薬の特徴. 麻酔科で使う薬の疑問 58, 文光堂, 東京 2018, pp55-57 30
- 11) 垣花泰之, 上村裕一 : ホスホジエステラーゼⅢ(PDE Ⅲ)阻害薬の使い方. 周術期治療薬ガイド, 文光堂, 東京 2003, pp48-49 31

メキシレチン塩酸塩 mexiletine

●XI ペインの「メキシレチン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序

リドカインとほぼ同様と考えられている。すなわちナトリウムチャネルの遮断であり、開口状態あるいは不活性化状態のナトリウムチャネルチャネルに結合する。

①ペイン領域では糖尿病性神経障害治療薬として使用されるが、近年では、神経障害性痛に対する有用性が注目されている。

この場合の機序も神経のナトリウムチャネルを遮断することにより痛みの伝導速度や異常発火を抑制することにある¹⁾。

②循環器領域では抗不整脈薬として用いられており、Vaughan-Williamsの分類ではIb群すなわち不応期短縮、活動電位持続時間短縮作用のある薬として位置づけられている。虚血状態などの脱分極した組織や速い速度で刺激された組織にはより強い作用を示す(voltage-dependency, frequency-dependency)。

(2) 薬効

①糖尿病性神経障害に伴う自覚症状(自発痛、痺れ感)の改善に効果がある。本邦で施行された二重盲検試験において45.8%に有効であった²⁾。

②頻脈性心室性不整脈を抑制する作用があるが、心房性不整脈には無効である。その理由として心房の活動電位の持続時間がナトリウムチャネルの不活性化状態がごく短時間しかないうえに、制からの回復が起こる拡張期が相対的に長いからである³⁾。また心筋の活動電位4相の脱分極勾配を減少させることにより自動能の亢進による心室性期外収縮を抑制する。心室性不整脈患者に静注した場合、血圧、一回拍出量、心係数および心電図波形に変化はみられなかったと報告されている²⁾。

(3) 薬物動態

本薬はリドカインの誘導体であるが、長期間の経口投与を可能にするために、肝臓における初回通過効果を減少させるように修飾されている。肝臓のチトクロームP1A、2D6で代謝され、健康成人での主代謝産物はメキシレチンの2-ヒドロキシメチル体と4-ヒドロキシメチル体である。

健康成人に静注した場合、96時間で75%が尿中に排泄される。心室性不整脈患者に1回静注した場合、半減期は10.2～11.5時間で、未変化体尿中排泄率(24時間)は約11%である。静注した場合、消化管の他に腎、肺、唾液腺、脾、副腎に分布し、血液-脳関門を通過する。胎児および乳汁中にわずかに移行する²⁾。

健康成人に経口投与した場合、消化管からの吸収は良好で肝初回通過効果をほとんど受けず、3～4時間で最高血漿中濃度に達する。糖尿病性神経障害患者に経口投与した場合、血漿中濃度の半減期は約10時間である。健康成人に経口投与した場合、24時間で60%、96時間で82%が尿中に排泄される。1回経口投与時の未変化体尿中排泄率は5～6%である²⁾。

2) 適応

(1) 糖尿病性神経障害に伴う自覚症状(自発痛、痺れ感)の改善

カプセル製剤のみ

3) 用法

(1) 経口投与

通常成人にはメキシレチン塩酸塩として、1日300mgを1日3回に分割し食後に経口投与する。ただし、2週間投与しても効果が認められない場合には投与を中止する。また、1日300mgの用量を超えて投与しない。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①使用に関しては、頻回に患者の状態を観察し、必ず心電図、脈拍、血圧、心胸郭比測定等を定期的に行う。心電図上PQの延長、QRS幅の増大、QTの延長、徐脈、血圧低下の異常所見が認められた場合には、直ちに減量または投与を中止する。

②心不全のある患者あるいは心筋梗塞、弁膜症、心筋症等の基礎疾患があり、心不全をきたす可能性のある患者、高齢者、他の不整脈薬との併用などの場合には少量から開始するなど投与量に十分注意する必要がある。

③紅斑、水泡・びらん、結膜炎、口内炎、発熱等が認められた場合には中毒性表皮壊死症、皮膚粘膜眼症候群、紅皮症の可能性があるので直ちに投与を中止する。

④投与中に頭がぼーっとする、眩暈、痺れ等の精神神経系症状が発現し、増悪する傾向がある場合には、直ちに減量または投与を中止する。

⑤完全房室ブロックのある患者に投与すると一過性の心停止をきたすことがある。

| | |
|---|----|
| ⑥重篤な心不全のある患者に投与すると、完全房室ブロックをきたすことがある。 | 1 |
| (2) 糖尿病性神経障害の患者に投与する場合の注意点 | 2 |
| ①本薬による治療は原因療法ではなく、対症療法なので漫然と投与しない。 | 3 |
| ②1日300mgを超えて投与しない。 | 4 |
| ③2週間投与しても症状の改善が認められない場合には投与を中止し、血糖コントロールや食事療法などの治療を継続する。 | 5 |
| ④下肢の状態を十分に観察する。 | 6 |
| (3) 禁忌 | 7 |
| ①本薬に対する過敏症患者 カプセル製剤のみ。 | 8 |
| ②重篤な刺激伝導障害のある患者、重篤な心不全のある患者 | 10 |
| ③慎重投与 | 11 |
| 基礎心疾患のある患者、軽度の刺激伝導障害のある患者、著明な洞性徐脈のある患者、重篤な肝腎障害のある患者、心不全のある患者、低血圧のある患者、パーキンソン症候群の患者、高齢者、血清カリウム低下のある患者 | 12 |
| ③ 13 | 13 |
| (4) 副作用 | 14 |
| ①重篤な副作用として、中毒性表皮壊死症や皮膚粘膜眼症候群、紅皮症が認められることがある。皮膚症状が出現した場合には投与を中止する。 | 15 |
| ②心停止、完全房室ブロックが認められることがある。出現した場合には投与を中止し、適切な処置を行う。 | 16 |
| ③その他の副作用 | 17 |
| 0.1%未満の頻度で心室頻拍が、また、頻度は不明であるが腎不全、錯乱が認められることがある。 | 18 |
| 出現した場合には投与を中止し、適切な処置を行う。その他に、肝機能障害、黄疸、間質性肺炎などがある。 | 19 |
| ④過量服用の際には、必要に応じて胃洗浄を行い、徐脈、低血圧に対してはアトロピン、痙攣に対してはベンゾジアゼピン系薬物の投与や酸素投与、人工呼吸を必要に応じて行う。 | 20 |
| ④ 21 | 21 |
| ④ 22 | 22 |
| (5) 高齢者 | 23 |
| 高齢者では、肝腎機能が低下していることが多く、また、体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすいので慎重に投与すること。 | 24 |
| (6) 妊婦 | 25 |
| 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。また母乳中へ移行することが報告されているため授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止する。 | 26 |
| ⑥ 27 | 27 |
| (7) 小児 | 28 |
| 低出生体重児、新生児、幼児または小児には安全性が確立されていない。しかし、米国の報告では小児から若年成人において先天性心疾患を有する患者で心室性の不整脈を呈する場合には推奨されるとしている ⁴⁾ 。 | 29 |
| ⑦ 30 | 30 |
| ⑦ 31 | 31 |
| 5) 参考文献 | 32 |
| 1) Cummins TR, Sheets PL, Waxman SG : The roles of sodium channels in nociception : Implications for mechanism of pain. Pain 2007 ; 131 : 243-257 (総説) | 33 |
| ① 34 | 34 |
| 2) メキシチール点滴静注液・カプセル 添付文書 (ベーリンガーインゲルハイム社) | 35 |
| ② 36 | 36 |
| 3) Snyders DJ, Hondeghem LM, Bennett PB : Mechanism of drug-channel interaction. : In Fozzard HA, Haber E, Jennings RB eds: The heart and cardiovascular system. Raven Press, NY, 1991, pp2165-2193 | 37 |
| ③ 38 | 38 |
| 4) Moak JP, Smith RT, Garson A-Jr : Mexiletine : an effective antiarrhythmic drug for treatment of ventricular arrhythmias in congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 1987 ; 10 : 824-829 | 39 |
| ④ 40 | 40 |
| ④ 41 | 41 |
| ④ 42 | 42 |
| ④ 43 | 43 |
| ④ 44 | 44 |
| ④ 45 | 45 |
| ④ 46 | 46 |
| ④ 47 | 47 |
| ④ 48 | 48 |
| ④ 49 | 49 |
| ④ 50 | 50 |
| ④ 51 | 51 |

ランジオロール塩酸塩 landiolol hydrochloride

(別名:塩酸ランジオロール)

1) 薬理作用

(1) 作用機序

心臓の $\beta 1$ 受容体に作用し、交感神経終末および副腎髄質より遊離されるノルアドレナリンおよびアドレナリンによる心拍数増加作用に拮抗することで、心拍数減少作用と抗不整脈作用を発現する。

(2) 薬効

0.125mg/kg/minの速度で1分間、その後は0.04mg/kg/minの速度で持続静注をすると、3分後から心拍数減少効果が発現し、投与終了15~30分で回復する¹⁾。ただし、交感神経系が緊張していないときには心拍数や血圧にほとんど影響しない²⁾。 $\beta 1/\beta 2$ 作用強度比は251と $\beta 1$ 選択性が高く、 $\beta 2$ 受容体遮断作用は弱いので、気管支収縮作用、血管収縮作用は少ない³⁾。糖・脂質代謝およびレニン分泌に大きな影響を与えない。

(3) 薬物動態

肝臓および血漿中で加水分解される。主代謝酵素は肝臓ではカルボキシエステラーゼ、血漿中ではコリンエステラーゼである。血中半減期は2~4分、分布容量は約240mL/kg、全身クリアランスは約42 mL/kg/minである⁴⁾。

ランジオロールの薬物動態は1コンパートメントモデルで説明されている。1コンパートメントモデルで説明可能ということは、長時間にわたって持続投与を続けても排泄半減期にほとんど変化がないことを意味している。ランジオロールは肝臓でも代謝を受けるので、肝疾患患者では血中濃度が上昇することがある⁷⁾。

2) 適応

(1) 手術中の頻脈性不整脈(心房細動、心房粗動、洞性頻脈)に対する緊急処置

(2) 手術後の循環動態監視下における頻脈性不整脈(心房細動、心房粗動、洞性頻脈)に対する緊急処置

(3) 心機能低下例における頻脈性不整脈(心房細動、心房粗動)

(4) 生命に危険のある不整脈(心室細動、血行動態不安定な心室頻拍)で難治性かつ緊急を要する場合

(5) 敗血症に伴う頻脈性不整脈(心房細動、心房粗動、洞性頻脈)

3) 使用法

(1) 手術時の頻脈性不整脈(心房細動、心房粗動、洞性頻脈)に対する緊急処置

0.125mg/kg/minの速度で1分間持続静注した後、0.04mg/kg/minの速度で持続静注する。投与中は心拍数、血圧を測定し0.01~0.04mg/kg/minの用量で適宜調節する。

(2) 手術後の循環動態監視下における頻脈性不整脈(心房細動、心房粗動、洞性頻脈)に対する緊急処置

0.06mg/kg/minの速度で1分間静注した後、0.02mg/kg/minの速度で持続静注を開始する。5~10分を目安に目標とする徐拍作用が得られない場合は、0.125mg/kg/minの速度で1分間静注した後、0.04mg/kg/minの速度で持続静注する。投与中は心拍数、血圧を測定し0.01~0.04mg/kg/minの用量で適宜調節する。

(3) 心機能低下例における頻脈性不整脈(心房細動、心房粗動)

1 μ g/kg/minの速度で静脈内持続投与を開始する。投与中は心拍数、血圧を測定し1~10 μ g/kg/minの用量で適宜調節する。

(4) 生命に危険のある不整脈(心室細動、血行動態不安定な心室頻拍)で難治性かつ緊急を要する場合

1 μ g/kg/minの速度で静脈内持続投与を開始する。投与中は心拍数、血圧を測定し1~10 μ g/kg/minの用量で適宜調節する。なお、心室細動又は血行動態不安定な心室頻拍が再発し本剤投与が必要な場合には、心拍数、血圧を測定し最大40 μ g/kg/minまで増量できる。

(5) 敗血症に伴う頻脈性不整脈(心房細動、心房粗動、洞性頻脈)

1 μ g/kg/minの速度で静脈内持続投与を開始する。投与中は心拍数、血圧を測定し、維持量は適宜増減する。ただし、最大用量は20 μ g/kg/minを超えないこと。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

① 心電図による監視、血圧の測定等、心機能をモニターしながら投与する。血圧低下又は徐脈を認めた場合等は減量あるいは投与を中止し、必要に応じて適切な処置を行う。PQ時間が過度に延長した場合は投与を中止する。

② 心筋虚血のリスクのある患者では、心拍数減少の有益性が血圧低下の危険性を上回ると判断された場合にのみ適用を考慮する。

③ 狭心症の患者で類似化合物(プロプラノロール塩酸塩)の投与を急に中止したとき、症状が悪化したり、心筋梗塞を起こした症例が報告されているため、投与を中止する場合も観察を十分に行う。

| | |
|--|----|
| ④心房細動及び心房粗動に対する使用に際しては、頻脈性(型)であることを確認する。 | 1 |
| ⑤心拍数の減少効果は、投与終了後、速やかに減弱するが、この効果の消失には投与終了後30～60分を要することに留意する。 | 2 |
| (2) 禁忌 | 3 |
| ①心原性ショック患者 | 4 |
| ②糖尿病性ケトアシドーシス患者 | 5 |
| ③Ⅱ度以上の房室ブロックや洞不全症候群などの徐脈性不整脈患者 | 6 |
| ④肺高血圧症による右心不全のある患者 | 7 |
| ⑤鬱血性心不全患者 | 8 |
| ⑥未治療の褐色細胞腫の患者 | 9 |
| ⑦本薬の成分に対し過敏症の既往のある患者 | 10 |
| (3) 慎重投与 | 11 |
| ①左室収縮機能障害のある患者 | 12 |
| ②気管支痙攣性疾患の患者 | 13 |
| ③コントロール不十分な糖尿病患者 | 14 |
| ④低血圧患者 | 15 |
| ⑤重篤な血液、肝、腎疾患のある患者 | 16 |
| ⑥末梢血管障害のある患者 | 17 |
| ⑦出血量の多い患者や脱水症状のある患者 | 18 |
| (4) 副作用 | 19 |
| ①重大な副作用 | 20 |
| a) ショック(過度の血圧低下) | 21 |
| 投与を中止し、輸液や麻酔・鎮静薬の濃度を下げる等の処置を行う。昇圧薬として交感神経刺激薬を用いる場合、 α 刺激作用が優位に発現し、過度の昇圧が起こることがある。 | 22 |
| b) 徐脈 | 24 |
| 投与を中止し、アトロピンを投与する。必要に応じ、 β 1刺激薬を投与する。 | 25 |
| ②その他の副作用 | 26 |
| a) 循環器 | 27 |
| 血圧低下、ST低下、肺動脈圧上昇 | 28 |
| b) 呼吸器 | 29 |
| 気管支喘息、低酸素血症 | 30 |
| c) 肝臓 | 31 |
| AST上昇、ALT上昇、LDH上昇、総ビリルビン上昇 | 32 |
| d) 血液 | 33 |
| 白血球増多 | 34 |
| (5) 妊婦 | 35 |
| 妊婦に投与すると胎盤を介して胎児に移行し、胎児にも徐脈を引き起こす可能性がある。帝王切開術で母体に投与するのは、児の出生後が安全である。 | 36 |
| | 37 |
| | 38 |
| 5) 参考文献 | 39 |
| 1) 吉矢生人, 小川龍, 奥村福一郎, 他: 麻酔中頻脈性不整脈に対する超短時間作用型 β 1遮断薬; 塩酸ランジオロール(ONO-1101)の臨床評価—プラセボを対照薬とする多施設共同二重盲検比較試験—. 臨床医薬 1997; 13: 4949-4978 | 40 |
| 2) Sugiura S, Seki S, Hidaka K, et al.: The hemodynamic effects of landiolol, an ultra-short-acting beta1-selective blocker, on endotracheal intubation in patients with and without hypertension. Anesth Analg 2007; 104: 124-129 | 42 |
| 3) 代谷努, 市岡由美子, 吉田耕三, 他: 超短時間作用型 β 1 受容体選択的遮断剤, ONO-1101, の薬理学的研究. 基礎と臨床 1997; 31: 2913-2923 (動物実験) | 44 |
| 4) 中島光好, 金丸光隆: 超短時間作用型 β 1 遮断薬; ONO-1101 の臨床第 I 相試験—静脈内持続投与試験—. 臨床医薬 2000; 16: 1531-1556 | 46 |
| 5) Atarashi H, Kuruma A, Yashima M, et al.: Pharmacokinetics of landiolol hydrochloride, a new ultra-short-acting β -blocker, in patients with cardiac arrhythmias. Clin Pharmacol Ther 2000; 68: 143-150 | 47 |
| 6) Murakami M, Furuie H, Matsuguma K, et al.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of landiolol hydrochloride, an ultra short-acting β 1-selective blocker, in a dose escalation regimen in healthy male volunteers. Drug Metab Pharmacokinet 2005; 20: 337-344 | 49 |
| 7) Takahata T, Yasui-Furukori N, Sakamoto J, et al.: Influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics | 51 |

| | |
|---|----|
| of landiolol hydrochloride, an ultra-short-acting beta1-blocker. Drugs R D 2005 ; 6 : 385-394 | 1 |
| 8) Harasawa R, Hayashi Y, Iwasaki M, et al : Bolus administration of landiolol, a short-acting, selective beta1-blocker, to treat tachycardia during anesthesia : a dose-dependent study. J Cardiothorac Vasc Anesth 20 : 793-795, 2006 | 2 |
| | 3 |
| 9) Yoshida Y, Terajima K, Sato C, et al : Clinical role and efficacy of landiolol in the intensive care unit. J Anesth 2008 ; 22 : 64-69 | 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 |

硝酸イソソルビド isosorbide dinitrate

1) 薬理作用

(1) 作用機序

硝酸イソソルビドは生体内で代謝されて一酸化窒素(NO)を生成する。NOは平滑筋細胞内でグアニル酸シクラーゼを活性化してcGMPを産生し、血管平滑筋を弛緩させる¹⁾。

(2) 薬効

動脈と静脈の血管平滑筋に作用するが、静脈平滑筋により強く作用する。静脈の拡張により静脈還流が減少し、左室拡張終末期圧と肺毛細管楔入圧が低下する。また、小動脈平滑筋の弛緩により体血管抵抗、収縮期血圧、平均動脈圧が低下する。冠動脈も拡張する。前負荷、後負荷を軽減し、心筋の酸素消費量を減少させ、冠動脈の拡張により心筋への酸素供給を改善させる。

(3) 薬物動態

硝酸イソソルビドを持続静注した場合、血中濃度の上昇は緩やかで、投与開始から1.5時間ではほぼ定常状態に達する。

血中からの消失は2相性で、分布相の半減期は3.9～6.3分、排泄相の半減期は78～109分である。おもな代謝経路は肝臓である。

(注)硝酸イソソルビドには、イソソルビドのヒドロキシ基の1つを硝酸エステル化した一硝酸イソソルビド(isosorbide mononitrate, ISMN)と、2つとも硝酸エステル化した二硝酸イソソルビド(isosorbide dinitrate, ISDN)がある。本ガイドラインではISDNに関して記述する。なお、本邦ではISMNの注射薬は販売されておらず、経口薬のみが使用できる。

2) 適応

(1) 錠剤、経皮的貼付剤

製品によっては、狭心症の発作寛解の目的には不適であり、その目的のためには速効性の薬剤を選択する。

① 狭心症

② 心筋梗塞

③ その他の虚血性心疾患

(2) スプレー剤

① 狭心症発作の寛解

(3) 注射薬

① 急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む)²⁾

② 不安定狭心症

③ 冠動脈造影時の冠攣縮寛解

3) 用法

(1) 錠剤、経皮的貼付剤

① 錠剤

a) 経口

成人には、1回5～10mgを1日3～4回で投与する。効果は15～30分で発現し、3～5時間持続する。

年齢、症状により適宜増減する。

b) 舌下

狭心症発作時には、成人には、5～10mgを投与する。発作時以外は、1回5～10mgを1日3～4回で投与し、年齢、症状により適宜増減する。効果は2～4分で発現し、90～120分持続する。

② 経皮的貼付剤

1回1枚(40mg)を胸部、上腹部または背部のいずれかに貼付する。貼付後24時間または48時間ごとに貼りかえる。

症状により適宜増減する。

(2) スプレー剤

スプレー剤(1.25mg/1噴霧)

舌下錠に類似するが、口腔粘膜が乾燥しやすい高齢者に有用である。本薬はエタノールを含有するので、アルコール過敏症への使用は避ける。1噴霧/回を口腔内へ噴霧する。無効な場合には1噴霧を追加する。

(3) 注射薬

速効性で調節が容易である。

| | |
|---|----|
| ①急性心不全 | 1 |
| 注射液をそのまま、または生理食塩液、5%ブドウ糖液等で希釈して、1.5~8mg/hrで点滴静注する。 | 2 |
| 上限は10mg/hrである。 | 3 |
| ②不安定狭心症 | 4 |
| 注射液をそのまま、または生理食塩液、5%ブドウ糖液等で希釈して、2~5mg/hrで点滴静注する。 | 5 |
| ③冠動脈造影時の冠攣縮寛解 | 6 |
| 冠動脈造影時に注射液をそのまま、硝酸イソソルビドとして5mgを、カテーテルを通し、バルサルバ洞内に1分以内に注入する。投与量の上限は10mgである。 | 7 |
| | 8 |
| | 9 |
| 4) 注意点 | 10 |
| (1) 基本的注意点 | 11 |
| ①硝酸イソソルビドは、ポリ塩化ビニル製の輸液容器および輸液セットに吸着するので、硝酸イソソルビドが吸着しないガラス製、ポリエチレン製、ポリプロピレン製の器具を使用する。ポリ塩化ビニルへの吸着率は、輸液ライン(チューブ)が長いほど、チューブが太いほど、点滴速度が遅いほど、増加する。また、硝酸イソソルビドの吸着は投与初期に多く、48~72時間でほぼ飽和状態になる。ポリ塩化ビニル管100cmの場合、点滴速度60mL/hr(1mL/min)以上であれば、投与開始から1時間以降では投与量の80%以上が静脈内に注入される。やむを得ずポリ塩化ビニル製の輸液セットを使用する場合は、硝酸イソソルビドの希釈率を高くして、輸液速度を大きくする。 | 12 |
| | 13 |
| | 14 |
| | 15 |
| | 16 |
| | 17 |
| ②投与中は血行動態を監視する。急性心不全の患者に投与する場合には肺動脈カテーテル等を使用し、肺動脈拡張期圧、肺動脈楔入圧等の血行動態を監視しながら投与し、循環機能検査、動脈血ガス分析、尿量の測定等を行うなど、全身状態を十分に評価しながら投与する。 | 18 |
| | 19 |
| | 20 |
| ③高頻度で硝酸薬耐性が出現するので、毎日6~8時間、投与を中止することが必要である ¹⁾ 。 | 21 |
| (2) 禁忌 | 22 |
| ①硝酸・亜硝酸エステル系薬剤および添加成分に対し過敏症のある患者 | 23 |
| ②シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タグラフィルなど、ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬物を服用中の患者 | 24 |
| 本薬はcGMPの産生を促進し、一方、ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬物はcGMPの分解を抑制するので、両薬物の併用により重篤な血圧低下、ショックを生じる可能性がある。 | 25 |
| | 26 |
| | 27 |
| ③閉塞隅角緑内障 | 28 |
| 脈絡膜の血管を拡張し、容積を増大させるので眼圧を上昇させる可能性がある。閉塞隅角緑内障は、緑内障でも重篤で失明の危険性が高い。しかし、本薬による報告はない。 | 29 |
| | 30 |
| ④頭部外傷または脳出血(頭蓋内圧上昇) ³⁾ | 31 |
| 脳血流量を増加させるので、頭蓋内圧が上昇している患者では、さらに悪化させる可能性がある。 | 32 |
| ⑤重篤な低血圧または心原性ショック | 33 |
| 血管拡張作用により血圧を低下させ、さらに症状を悪化させる。 | 34 |
| ⑥Eisenmenger症候群または原発性肺高血圧症 ²⁾ | 35 |
| 血圧低下によりショックを起こすことがある。 | 36 |
| ⑦右室梗塞 ⁴⁾ | 37 |
| 血圧低下によりショックを起こすことがある。 | 38 |
| ⑧脱水症状 ²⁾ | 39 |
| 血圧低下によりショックを起こすことがある。 | 40 |
| ⑨神経循環無力症 | 41 |
| 本薬の効果がなく、血圧低下等が起こることがある。 | 42 |
| ⑩リオシグアトなど、グアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤を服用中の患者 | 43 |
| 本薬とグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤は、ともにcGMPの産生を促進することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介する本剤の降圧作用が増強する。 | 44 |
| | 45 |
| ⑪高度な貧血のある患者 | 46 |
| 血圧低下により貧血症を悪化させる。 | 47 |
| (3) 慎重投与 | 48 |
| ①左室充満圧の低い患者 | 49 |
| 血圧低下および心拍出量低下が起こることがある。 | 50 |
| ②肝障害患者 | 51 |

| | |
|--|----|
| クリアランスの低下により、高い血中濃度が持続することがある。 | 1 |
| ③低血圧の患者 | 2 |
| 更に血圧を低下させるおそれがある。 | 3 |
| (4) 相互作用 | 4 |
| ①アルコール、利尿薬、他の血管拡張薬との併用で血管拡張作用が増強されることがある。 | 5 |
| ②ヘパリンの作用が減弱することがある。 | 6 |
| ③類似薬のニトログリセリンにより、パンクロニウムの筋弛緩作用が増強した報告がある ⁵⁾ 。 | 7 |
| (5) 副作用 | 8 |
| ①ショック、血圧低下 | 9 |
| 血圧低下が過度の場合には投与を中止し、輸液、昇圧薬などで速やかに対処する。 | 10 |
| ②心室細動、心室頻拍 | 11 |
| 冠動脈造影時の冠攣縮の寛解後に、まれに再灌流障害による心室細動等の危険な不整脈が起こることがある。電氣的除細動等を行う。 | 12 |
| ③肝機能障害、黄疸 | 13 |
| AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が起こることがある。 | 14 |
| ④頭痛 | 15 |
| アスピリンやアセトアミノフェンが、本薬の抗狭心症効果を損なうことなく、本薬による頭痛を軽快させる。 | 16 |
| ⑤メトヘモグロビン血症 | 17 |
| 代謝産物により無機亜硝酸塩が蓄積してメトヘモグロビンを生じる可能性がある。 | 18 |
| ⑥その他 | 19 |
| a) 循環器 | 20 |
| 眩暈、動悸、四肢浮腫、心拍出量低下、徐脈、期外収縮、心房細動 | 21 |
| b) 精神神経 | 22 |
| 頭痛、全身倦怠感、興奮、陽気 | 23 |
| c) 消化器 | 24 |
| 嘔気、嘔吐、食欲低下 | 25 |
| d) 動脈血酸素分圧低下 | 26 |
| e) 過敏症 | 27 |
| 発疹 | 28 |
| (6) 高齢者 | 29 |
| 一般に、肝機能が低下していることが多く、高い血中濃度が維持される可能性があるため注意する。 | 30 |
| (7) 妊産婦 | 31 |
| 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(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない)。 | 32 |
| ②授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせる(動物実験で乳汁中へ移行することが報告されている)。 | 34 |
| ③授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせる(動物実験で乳汁中へ移行することが報告されている)。 | 35 |
| (8) 小児 | 36 |
| 小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。 | 37 |
| | 38 |
| 5) 参考文献 | 39 |
| 1) Elkayam U : Nitrates in heart failure. <i>Cardiol Clin</i> 1994 ; 12 : 73-85 | 40 |
| 2) 広沢弘七郎, 河合忠一, 木全心一, 他 : Isosorbide dinitrate 注射薬の心不全例への血管拡張効果—多施設による検討—, <i>呼吸と循環</i> 1985 ; 33 : 903-912 | 41 |
| 3) 開信郎, 謝慶一, 梁宗哲, 他 : 硝酸イソソルバイドの脳血流量に及ぼす影響. <i>ICU とCCU</i> 1988 ; 12 : 601-606 | 43 |
| 4) 広沢弘七郎, 河合忠一, 木全心一, 他 : 硝酸イソソルビド注射剤の血管拡張効果の二重盲検試験による検討. 一急性期ポンプ失調の薬効判定基準の検討—, <i>医学のあゆみ</i> 1985 ; 134 : 310-320 | 44 |
| 5) Glisson SN, Sanchez MM, El-Etr AA, et al : Nitroglycerin and the neuromuscular blockade produced by gallamine, succinyl- choline, d-tubocurarine, and pancuronium. <i>Anesth Analg</i> 1980 ; 59 : 117-122 (動物実験) | 46 |
| | 47 |
| | 48 |
| | 49 |
| | 50 |
| | 51 |

硫酸マグネシウム水和物 magnesium sulfate hydrate

●IX 産科麻酔薬の「硫酸マグネシウム水和物」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序

マグネシウムはカルシウム拮抗作用を有する。カルシウムチャネルはすべての興奮性細胞に存在し、筋収縮、神経伝達物質遊離、分泌機能などに関与し、心臓の細胞内へのカルシウム流入は心刺激伝導路の興奮の維持や不整脈発生に関与している。細胞外のマグネシウムは細胞内へのカルシウム流入を抑制し、カルシウム拮抗薬と同様の作用を発揮する。細胞内のマグネシウムは筋小胞体からのカルシウムの遊離を抑制し、虚血再灌流後に起こるマグネシウム枯渇による心筋細胞内のカルシウム過剰負荷とそれに伴う活性酸素種の生成を抑制する。マグネシウムの作用は直接的ではなく、カルシウムのほかナトリウム、カリウムなどの心血管系調節因子を介したものである。エネルギー代謝酵素の補足因子としての機能は重要である。

①骨格筋に対する作用

神経終板でのアセチルコリンの放出を抑制し、筋細胞の興奮を抑制する。

②平滑筋に対する作用

cAMP系へ作用し、筋小胞体からのカルシウム流出抑制をする。すなわち、脱分極時にカルシウムイオンの細胞内への流入を抑制し、細胞外への流出を促進することで、アクチンとミオシンの滑り込みによる筋収縮を抑制する。

③神経細胞に対する作用

電位依存性L型およびN型カルシウムチャネルでのカルシウムイオンの流入を抑制し、シナプス前からの神経伝達物質の遊離を抑制する。イノシトール3-リン酸(IP3)依存性カルシウムチャネルやIP3結合に対する非競合的抑制、細胞内ストアからのカルシウムイオン遊離を担うカルシウムチャネル受容体のリアノジン受容体の拮抗作用も有する。これらの他、電位依存性にN-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体チャネルを遮断し、非競合的にNMDA誘導性カルシウムイオン電流を抑制する。

(2) 薬効

筋注または静注により、中枢神経系の抑制と骨格筋弛緩が起こる。心筋および血管平滑筋に対しては、カルシウム拮抗作用、 β 受容体遮断作用、抗血小板作用を介して血管拡張作用、抗不整脈作用、虚血後の心筋保護作用などを発揮する。

(3) 薬物動態

成人に2.5gを単回静注すると、血清マグネシウム値は、投与後1～2時間で最高値約5mEq/Lとなり、以後漸減して12時間後には投与前値に戻る。

2) 適応

同じ硫酸マグネシウムであっても保険適応上は、切迫早産に対してはマグセント®注、子癇予防および治療には静注用マグネゾール®またはマグセント®注、電解質補正や頻脈性不整脈に対してはその他の硫酸マグネシウム水和物を用いる。

注射

(1) 低マグネシウム血症(電解質補正)

(2) 切迫早産(原則として35週以下または推定児体重2,500g以下)の予防

(3) 子癇

(4) 循環器疾患

①不整脈治療

以下の病態に有効である¹⁾。

Torsades de pointes、ジギタリス中毒による心室性不整脈

急性心筋梗塞に伴う心室性不整脈の予防、多源性心房性頻拍

心室性頻拍、発作性上室性頻拍

②虚血性心疾患

急性心筋梗塞患者へのマグネシウム投与が死亡率、心室性不整脈、心不全発症率を低下させたとの報告があるが、その後の大規模臨床試験では、死亡率は相反した結果となっている。動物実験では再灌流前の早期投与により、心筋壊死領域が縮小することが報告²⁾され、急性心筋梗塞後の再灌流障害防止に有効である可能性がある。

③冠攣縮

マグネシウム静脈内投与によって血管攣縮性狭心症患者のアセチルコリン誘発性冠攣縮を抑制することが報告され、有効である可能性がある³⁾。

④脳血管攣縮

脳動脈瘤による脊髄くも膜下出血後の脳血管攣縮を抑制する効果が期待されたが⁴⁾、Mg静脈内投与法のRCTやmeta analysisの結果は、

脳血管攣縮や神経状態の改善を示すことができなかった⁵⁶⁾。マグネシウム投与方法等も含めた今後の更なる検討と症例の蓄積が必要である。

(5) 気管支喘息

高齢者では、肝腎機能が低下していることが多く、体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすいので慎重に投与すること。

(6) その他

①シバリングの予防

マグネシウムを含む輸液により術中のマグネシウムの低下を防止すると、レミフェンタニル麻酔後のシバリングの発生が減少する⁷⁾。酸素消費量の増加を防止し、心筋虚血や不整脈の発生を抑制することにつながる。

②鎮痛効果、鎮静効果

周術期の投与により、婦人科手術における静脈麻酔薬と筋弛緩薬の必要量は減少する⁸⁾。術後鎮痛に用いるモルヒネ消費量が少なく、術後早期の良眠が得られると報告され⁹⁾、生理的なNMDA拮抗薬であるためと解されている。

3) 使用法

(1) 低マグネシウム血症

1日2～4gを数回に分けて極めて徐々に静脈内投与する。

(2) 不整脈

心不全を伴う心室性不整脈治療には50mEqを8～24時間かけて投与する。

(3) Torsades de pointes

成人の場合、2gを数分かけて静注する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点と慎重投与、併用注意

①基本的注意点

高マグネシウム血症からマグネシウム中毒(血圧低下、中枢神経抑制、心機能抑制、呼吸麻痺等)を惹起することがあるので、投与中は慎重な観察(膝蓋腱反射、呼吸数減少、血中マグネシウム濃度測定等)を行う。

②慎重投与

a) 腎機能障害のある患者

排泄障害による高マグネシウム血症を惹起することがある。

b) 高マグネシウム血症の患者

マグネシウム中毒

c) 低カルシウム血症の患者

低カルシウム血症を助長することがある。

d) カリウム欠乏傾向のある患者

低カリウム血症が誘発されることがある。

e) 糖尿病の患者

10%ブドウ糖を含有しているものがある。

f) 尿崩症の患者

水、電解質異常が悪化または誘発されることがある。

g) 心疾患のある患者

洞房結節でのインパルス生成速度の遅延と伝導時間が延長することがある。

③併用注意

ニューキノロン系抗菌剤やテトラサイクリン系抗生物質は、併用する事によって薬剤の効果が減弱するおそれがあるので、注意する。

(2) 禁忌

①重症筋無力症の患者

アセチルコリンの放出抑制による骨格筋弛緩が起こることがある。

②心ブロックの既往歴のある患者

洞房結節インパルス生成速度の遅延と伝導時間が延長することがある。

③低張性脱水症の患者

低張性脱水症が悪化することがある。

(3) 副作用

①マグネシウム中毒

眼瞼下垂、膝蓋腱反射の消失、筋緊張低下、心電図異常(房室ブロック、伝導障害)、呼吸数減少、呼吸困難等がみられたら、投与を中止し、適切な治療を行う。血清マグネシウム濃度と中毒症状には次の表のような関係がある。

| 血清マグネシウム濃度(mEq/L) | |
|-------------------|--------------------------|
| 1.5 ~ 2 | 正常値 |
| 4 ~ 8 | 治療域、マグネシウム補充療法時の目標濃度 |
| 5 ~ 10 | 心電図変化：PQ 間隔延長、QRS 幅拡大 |
| 7 ~ 10 | 膝蓋腱反射消失 |
| 10 | 呼吸抑制 |
| 15 | 呼吸麻痺・停止、不整脈(房室ブロック、伝導障害) |
| 25 ~ 30 | 拡張期心停止 |

②その他

嘔気、嘔吐の消化器症状や電解質異常が起こることがある。投与中止、減量などを行う。

(4) 高齢者

マグネシウムは、おもに腎臓から排泄されるので、腎機能低下がある高齢者では高い血中濃度が持続することがあり、慎重投与を要する。

(5) 妊婦

マグネシウムイオンは容易に胎盤を通過するため、新生児に高マグネシウム血症を起こすことがある。

(6) 小児

人工心肺を用いた心臓手術後の不整脈が防止できると報告されている¹⁰⁾。二次救命処置における torsades de pointes や低マグネシウム血症を伴う心室細動/無脈性心室頻拍に、25~50mg/kg(最大1回投与量2g)を緩徐に投与する。

5) 参考文献

- 1) 大塚定徳, 山口巖 : 心不全とマグネシウム. Clin Calcium 2005 ; 15 : 181-618
- 2) Antman EM : Magnesium in acute myocardial infarction : timing is critical. Circulation 1995 ; 92 : 2367-2372 (動物実験)
- 3) Teragawa H, Kato M, Yamagata T, et al : The preventive effect of magnesium on coronary spasm in patients with vasospastic angina. Chest 2000 ; 118 : 1690-1695
- 4) Chia RY, Hughes RS, Morgan MK : Magnesium : a useful adjunct in the prevention of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. J Clin Neurosci 2002 ; 9 : 279-281
- 5) Dorhout Mees SM, Algra A, Vandetop WP, et al : Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2012 ; 380 : 44-49
- 6) Wong GK, Boet R, Poon WS, et al : Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an updated systemic review and meta-analysis. Crit care 2011 ; 15 : R52
- 7) 澤田敦史, 山蔭道明, 佐藤順一, 他 : Mg²⁺ 添加輸液剤はレミフェンタニル麻酔後のシバリングを予防できるか? 臨床麻酔 2008 ; 32 : 607-611
- 8) Seyhan TO, Tugrul M, Sungur MO, et al : Effects of three different dose regimens of magnesium on propofol requirements, haemodynamic variables and postoperative pain relief in gynaecological surgery. Br J Anaesth 2006 ; 96 : 247-252
- 9) Tramer MR, Schneider J, Marti R-A, et al : Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. Anesthesiology 1996 ; 84 : 340-734
- 10) Dorman BH, Sade RM, Burnette JS, et al : Magnesium supplementation in the prevention of arrhythmias in pediatric patients undergoing surgery for congenital heart defects. Am Heart J 2000 ; 139 : 522-528