

麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第4版

Ⅸ 産科麻酔薬

アセトアミノフェン(acetaminophen).....	324
アドレナリン(adrenaline).....	326
イソフルラン(isoflurane).....	328
エフェドリン塩酸塩(ephedrine hydrochloride).....	330
オキシトシン(oxytocin).....	331
オンドанセトロン(ondansetron)	
オンドанセトロン塩酸塩水和物(ondansetron).....	334
グラニセトロン塩酸塩(granisetron hydrochloride).....	336
ケタミン塩酸塩(ketamine hydrochloride).....	337
ジアゼパム(diazepam).....	339
ジノプロスト(dinoprost).....	341
スガマデクスナトリウム(sugammadex sodium).....	343
スキサメトニウム塩化物水和物 (suxamethonium chloride hydrate).....	345
セボフルラン(sevoflurane).....	346
デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム (dexamethasone sodium phosphate).....	348
デクスメドトミジン塩酸塩 (dexmedetomidine hydrochloride).....	351
デスフルラン(desflurane).....	353
テトラカイン塩酸塩(tetracaine hydrochloride).....	355
トラネキサム酸(tranexamic acid).....	356
ドロペリドール(droperidol).....	358
ニカルジピン塩酸塩(nicardipine hydrochloride).....	359
ニトログリセリン(nitroglycerin).....	361
ノルアドレナリン(noradrenaline).....	363
バルビツール酸(barbiturates)	
チオペンタールナトリウム(thiopental sodium)	
チアミールナトリウム(thiamylal sodium).....	365
ヒドララジン塩酸塩(hydralazine hydrochloride).....	366
フェニレフリン塩酸塩(phenylephrine hydrochloride).....	367

フェンタニルシエン酸塩(fentanyl citrate).....	369
ブピバカイン塩酸塩水和物 (bupivacaine hydrochloride hydrate).....	371
ブプレノルフィン塩酸塩 (buprenorphine hydrochloride).....	373
フルルビプロフェンアキセチル(flurbiprofen axetil).....	375
プロポフォル(propofol).....	377
ペンタゾシン(pentazocine)	
ペンタゾシン塩酸塩(pentazocine hydrochloride).....	379
ミダゾラム(midazolam).....	381
メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 (methylethergometrine maleate)	
エルゴメトリンマレイン酸塩(ergometrine maleate).....	383
メトクロプラミド(metoclopramide)	
メトクロプラミド塩酸塩 (metoclopramide hydrochloride).....	385
メピバカイン塩酸塩(mepivacaine hydrochloride).....	387
モルヒネ塩酸塩水和物 (morphine hydrochloride hydrate).....	390
リドカイン塩酸塩(lidocaine hydrochloride).....	392
レボブピバカイン塩酸塩 (levobupivacaine hydrochloride).....	394
レミフェンタニル塩酸塩(remifentanil hydrochloride).....	397
ロクロニウム臭化物(rocuronium bromide).....	400
ロピバカイン塩酸塩 (ropivacaine hydrochloride hydrate).....	403
亜酸化窒素(nitrous oxide).....	405
遺伝子組み換え型血液凝固第Ⅶ因子.....	407
乾燥人フィブリノゲン.....	409
硫酸マグネシウム水和物(magnesium sulfate hydrate).....	410

このたび、「麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン」が改訂されたことに伴い、産科麻酔薬も改訂した。今回の改訂は大幅な改訂ではないが、それでも第3版当初から既に5年が経過しており、産科麻酔薬でも大多数の薬物で小改訂が行われた（詳細は巻末の第4訂変更履歴参照）。すなわち、保険適応の変更に伴い添付文書の改訂があった薬物に関しては、ガイドラインの用法の変更を行った（エフェドリン塩酸塩、ニカルジピン塩酸塩、硫酸マグネシウム水和物、ロピバカイン塩酸塩など）。また他領域の薬物との整合性をも加味して用法、用量、効能、効果などの箇所でも小修正が行われた（ケタミン塩酸塩、デスフルラン、ブプレノルフィン、ミダゾラムなど）。さらに、前回の版以降市場に現れ、産科領域でも用いられる可能性のあるスガマデクスを加えた。記載中、現在ではあまり用いなくなった例えばハロタン、エンフルランなどと比較したような記載は極力削除した。

産科麻酔薬は、本ガイドラインでは産科麻酔薬以外の箇所でも記載されている薬物がほとんどであるため主要な薬理作用は重複している記載も多いが、一方で産科患者での薬物使用に際しては、母体の薬理学的変化や胎児への影響を考慮する必要がある。そのため産科麻酔独特の薬物動態や胎盤通過性、胎児への影響などの情報を以前より少しでも盛り込むよう努力した。適応と使用量に関しては、産科麻酔の現在の臨床において比較標準的なものを記載してあるが、一般薬の使用量とは異なっている箇所も少なくない。これらの記述の根拠は内外の主要な教科書から文献まで広く求めたが、一部の薬物では産科麻酔の臨床に特化した使用法に関してエビデンスの高い記載がないものもあり、薬物によっては情報が依然不足している部分もあることは否めない。したがって、今回のガイドラインもこれまで同様、産科麻酔の臨床の現場で最大限利用されることを願っているが、最終的には産科麻酔科学に精通した医師の裁量で、個々の患者の生理・病態を踏まえて数ある産科麻酔薬の中から最適な薬物を慎重に使用することが望ましいと考えている。

●ジェネリック医薬品については各企業の添付文書を確認されたい

アセトアミノフェン acetaminophen (別名:パラセタモール)

●II 鎮痛薬・拮抗薬の「アセトアミノフェン」の頁へ

●X 小児麻酔薬の「アセトアミノフェン」の頁へ ●XI ペインの「アセトアミノフェン」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 [「ペイン」参照](#)

(2) 薬効 [「ペイン」参照](#)

(3) 薬物動態¹⁾

① 妊婦における吸収、代謝、腎排泄は非妊産女性と変わらない。肝障害の副作用が報告されているが過量服薬の症例がほとんどである。

妊娠による生理的变化により、アセトアミノフェンの一部の薬物動態特性が変化することがある。投与量の調整は推奨されない²⁾。

② 胎盤通過性がある³⁾。

③ 母乳移行する⁴⁾。母乳/血清濃度比は0.76と報告されている。相対的乳児薬物投与量(RID)は、1.3-6.4%である⁵⁾。(RIDは薬物投与量を

母親と児の体重で標準化して評価する指標であり、RID 10%未満であれば、一般的に安全とみなされる⁶⁾。

2) 適応

(1) 母体の疼痛管理

① 母乳育児中の女性が手術を受けた場合や産直後の手術後の使用に適している^{7,8)}。帝王切開後のマルチモーダル鎮痛の一つとして一

般的に用いられる²⁾。

② 急性片頭痛の治療に投与される⁹⁾。

(2) 母体の解熱¹⁰⁾

ただし硬膜外無痛分娩を原因とする発熱に対する予防投与は無効である¹¹⁾。

3) 用法 [「ペイン」参照](#)

4) 注意点

(1) 妊娠中の胎児への影響

① 妊娠中のどの時期においても、治療量を短期間のみ用いる限り安全と考えられる¹⁾。

② 数週間を超える服用では、腎不全¹²⁾や停留精巣¹³⁾や神経発達障害^{14,15,16)}などが観察されている¹⁾。

③ 出生後の児における喘息発症リスクに関する研究報告があるが^{17,18)}、しかし因果関係は確立されていない。

④ 胎児へのリスクを考える際には、母体発熱のリスクについても考慮するべきである。母体発熱は神経管欠損、口腔裂、先天性心不全

などの胎児の有害な転帰と関連している¹⁹⁾。アセトアミノフェンによる母体発熱の治療は、これらのリスクを軽減する可能性がある。

(2) 母乳を介した児への影響

児への影響は少ないと考えられ、安全に用いることができる¹⁾。

5) 参考文献

- Briggs GG, Freeman RK, Towers CV, et al: Acetaminophen. Drugs in Pregnancy and Lactation. 12th ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2021
- ACOG Practice Bulletin No. 209: Obstetric Analgesia and Anesthesia. Obstetrics and gynecology.2019;133:e208-25
- Nitsche JF, Patil AS, Langman LJ, et al: Transplacental Passage of Acetaminophen in Term Pregnancy. Am J Perinatol.2017;34:541-3
- Notarianni L, Oldham H, Bennett P: Passage of paracetamol into breast milk and its subsequent metabolism by the neonate. Brit J Clin Pharmacol. 1987;24:63-7
- Carvalho B, Butwick AJJ Postcesarean delivery analgesia. Best Prac Res Clin Anaesth. 2017
- Anderson PO, Sauberan JB: Modeling drug passage into human milk. Clin Pharmacol Ther. 2016;100:42-52
- Reece-Stremtan S, Campos M, Kokajko L, et al: ABM Clinical Protocol #15: Analgesia and Anesthesia for the Breastfeeding Mother, Revised 2017. Breastfeed Med. 2017;12:500-6
- Martin E, Vickers B, Landau R, et al. ABM Clinical Protocol #28, Peripartum Analgesia and Anesthesia for the Breastfeeding Mother. Breastfeed Med. 2018;13:164-71
- Burch R: Headache in Pregnancy and the Puerperium. Vol. 37, Neurologic Clinics. W.B. Saunders; 2019. p. 31-51
- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. Prenatal acetaminophen use and outcomes in children. Am J Obstet Gynecol. 2017;216:B14-5
- Goetzl L, Rivers J, Evans T, et al: Prophylactic acetaminophen does not prevent epidural fever in nulliparous women: A double-blind

placebo-controlled trial. J Perinatol. 2004;24:471-5	1
12) Char VC, Chandra R, Fletcher AB, et.al: Polyhydramnios and neonatal renal failure-a possible association with maternal acetaminophen ingestion. J Pediatr; 1975;86:638-9	2 3
13) Fisher BG, Thankamony A, Hughes IA, et.al: Prenatal paracetamol exposure is associated with shorter anogenital distance in male infants. Hum Reprod. 2016;31:2642-50	4 5
14) Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, et al: Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: A sibling-controlled cohort study. Int J Epidemiol. 2013;42:1702-13	6 7
15) Ystrom E, Gustavson K, Brandlistuen RE, et al: Prenatal exposure to acetaminophen and risk of ADHD. Pediatrics. 2017;140(5)	8
16) Ji Y, Azuine RE, Zhang Y, et al: Association of cord plasma biomarkers of in utero acetaminophen exposure with risk of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in childhood. JAMA Psychiatry. 2020;77:180-9	9 10
17) Etminan M, Sadatsafavi M, Jafari S, et.al: Acetaminophen use and the risk of asthma in children and adults: A systematic review and metaanalysis. Chest. 2009;136:1316-23	11 12
18) Fan G, Wang B, Liu C, et al: Prenatal paracetamol use and asthma in childhood: A systematic review and meta-analysis. Allergol Immunopathol. 2017;45:528-33	13 14
19) Dreier JW, Andersen AMN, Berg-Beckhoff G: Systematic review and meta-analyses: Fever in pregnancy and health impacts in the offspring. Pediatrics. 2014;133	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

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

●VIII 循環作動薬の「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 「循環作動薬」 「その他」 参照 2
- (2) 薬効 3
- 硬膜外および脊髄くも膜下局所麻酔薬に添加したときの薬効 4
- ①血中局所麻酔薬濃度の低下¹⁾、局所麻酔薬の作用時間の延長がみられる^{2,6)}。アドレナリン受容体を介して局所麻酔薬投与部位の血管収縮が起き、局所での薬物の吸収が抑制されるためと考えられる。 5
- ②神経遮断効果を増強させる^{5,7-11)}。α₂受容体を介すると推測される。 7
- (3) 薬物動態 8
- 2) 適応 9
- (1) 妊娠中の脊髄幹麻酔 10
- (2) VIII循環作動薬やXIIその他の「アドレナリン」に記載された適応を満たす際には、妊婦においても一般的に用いられる。 11
- 添付文書には、胎児酸素欠乏や分娩第2期妊婦遷延のおそれのため妊婦に投与しないことが望ましいとの記載があるが、(1)の適応で用いられることは多い。また(2)の適応で投与が検討される場合は、循環や呼吸が危機的状況であることが多く、妊婦であるという理由で投与を躊躇しない。 12-15
- 3) 用法 16
- (1) 硬膜外麻酔における局所麻酔作用の増強・作用時間の延長 17
- 80万倍(1.25 μg/mL)~20万倍(5 μg/mL)の濃度で用いる^{2,7,8,10)}。 18-19
- (2) 脊髄くも膜下麻酔における局所麻酔作用の増強・作用時間の延長 20
- 帝王切開術では200 mcg^{5,6)}、無痛分娩では2.25~100 mcg^{3,4)}で効果が報告されている。 21-22
- 4) 注意点 23
- (1) 催奇性はないと考えられる¹²⁾。 24
- (2) 局所麻酔薬に添加して使用する際の注意点 25
- ①子宮筋にはβ受容体があり、おもにβ₂子宮収縮の抑制作用から分娩時間が遷延する可能性がある¹⁰⁾。 26
- ②硬膜外カテーテルの血管内迷入の診断するために、テストドーズなどにアドレナリンを添加する場合がある。血管内にアドレナリンが投与されると、数分間の子宮血流減少が起こると考えられる¹³⁾。また分娩中はアドレナリンによる血管内迷入の診断は、非妊娠時に比べて感度や特異度が劣ると考えられている。少量のアドレナリンを静脈投与下時の心拍数増加が少ないこと¹⁴⁾、陣痛による心拍数の変化があるためである¹⁵⁾。 27-30
- ③脊髄幹投与においては、通常の使用量では子宮胎盤血流を減少させないが、子宮胎盤血流が減少しているような病態(例えば妊娠高血圧症候群)では減少する可能性がある¹⁰⁾。 31-32
- ④妊娠高血圧症候群では、母体血圧の上昇に注意する。 33
- ⑤高用量のアドレナリンが直接脊髄に作用した場合、脊髄損傷の危険性がある(添付文書上、脊髄くも膜下投与は慎重投与である)。 34-35
- 5) 参考文献 36
- 1) McLintic AJ, Danskin FH, Reid JA, et al : Effect of adrenaline on extradural anaesthesia, plasma lignocaine concentrations and the fetoplacental unit during elective caesarean section. Br J Anaesth 1991 ; 67 : 683-689 37-38
- 2) Abboud TK, Sheik-ol-Eslam A, Yanagi T, et al : Safety and efficacy of epinephrine added to bupivacaine for lumbar epidural analgesia in obstetrics. Anesth Analg. 1985 ; 64 : 585-591 39-40
- 3) Vercauteren MP, Jacobs S, Jacquemyn Y, et al : Intrathecal labor analgesia with bupivacaine and sufentanil: the effect of adding 2.25 microg epinephrine. Reg Anesth Pain Med 2001;26(5):473-7 41-42
- 4) Gurbet A, Turker G, Kose DO, et al : Intrathecal epinephrine in combined spinal-epidural analgesia for labor: dose-response relationship for epinephrine added to a local anesthetic-opioid combination. Int J Obstet Anesth 2005;14:121-5 43-44
- 5) Abouleish EI : Epinephrine improves the quality of spinal hyperbaric bupivacaine for cesarean section. Anesth Analg. 1987 ;66 : 395-400 45
- 6) Katz D, Hamburger J, Gutman D, et al : The effect of adding subarachnoid epinephrine to hyperbaric bupivacaine and morphine for repeat cesarean delivery: a double-blind prospective randomized control trial. Anesth Analg 2018;127:171-8 46-47

7) Eisenach JC, Grice SC, Dewan DM: Epinephrine enhances analgesia produced by epidural bupivacaine during labor. <i>Anesth Analg.</i> 1987;66:447-51	1 2
8) Soetens FM, Soetens MA, Vercauteren MP : Levobupivacaine-sufentanil with or without epinephrine during epidural labor an algesia. <i>Anesth Analg.</i> 2006 ; 103 : 182-186	3 4
9) Okutomi T, Mochizuki J, Amano K, et al : The effect of intrathecal epinephrine on epidural infused analgesics during labor. <i>Reg Anesth Pain Med.</i> 2003 ; 28 : 108-112	5 6
10) Okutomi T, Amano K, Morishima HO: Effect of standard diluted epinephrine infusion on epidural anesthesia in labor. <i>Reg Anesth Pain Med</i> 2000;25:529-34	7 8
11) Okutomi T, Mochizuki J, Amano K, et al : Effect of epidural epinephrine infusion with bupivacaine on labor pain and mother-fetus outcome in humans. <i>Reg Anesth Pain Med</i> 2000 ; 25 : 228-234	9 10
12) Briggs GG, Freeman RK, Towers CV, et al: <i>Drugs in pregnancy and lactation.</i> 11th ed. 2017	11
13) Chestnut DH, Weiner CP, Joseph G, et al. Effect of intravenous epinephrine on uterine artery blood flow velocity in the pregnant guinea pig. <i>Anesthesiology</i> 1986;65:633-6 (動物実験)	12 13
14) Leighton BL, Norris MC, Sosis M, et al. Limitaitons of epinephrine as a marker of intravascular injection in laboring women. <i>Anesthesiology</i> 1987;66:688-91	14 15
15) Chestnut DH, Owen CL, Brown CK, et al. Does labor affect the variability of maternal heart rate during induction of epidural anesthesia? <i>Anesthesiology</i> 1988;68:622-5	16 17
16) Alahuhta S, Räsänen J, Jouppila P, et al : Uteroplacental and fetal circulation during extradural bupivacaine-adrenaline and bupivacaine for caesarean section in hypertensive pregnancies with chronic fetal asphyxia. <i>Br J Anaesth.</i> 1993 ; 71 : 348-353	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

イソフルラン isoflurane

●IV 吸入麻酔薬の「イソフルラン」の頁へ

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序 <u>「吸入麻酔薬」参照</u>	2
(2) 薬効	3
①麻酔作用(中枢神経)	4
妊娠初期(8～12 週)のイソフルランの MACは非妊婦に比べて28%減少する ⁴⁾ 。出産後25～72時間で非妊娠時のレベルに回復する ^{2,3)} 。	5
妊娠中の MAC の減少の機序については、痛みに対する閾値の進行性増加 ⁴⁾ やプロゲステロンとの関係が指摘されていたが、血漿中プロゲステロン濃度とMAC 値は必ずしも相関を示していない。	6
②子宮筋弛緩作用	8
イソフルランは濃度依存性に子宮収縮を抑制する ⁵⁾ 。	9
(3) 薬物動態	10
胎盤通過性に関しては、他の揮発性吸入麻酔薬と同様に、高脂溶性であり分子量も小さいため容易に胎児に移行する。臍帯静脈/母体静脈血濃度比は0.3～0.7と報告されている ^{6,7)} 。	11
2) 適応 <u>「吸入麻酔薬」参照</u>	14
3) 用法 <u>「吸入麻酔薬」参照</u>	16
4) 注意点	18
(1) 催奇形性	19
ヒトにおけるイソフルランによる催奇形性に関するデータはない ⁸⁾ 。	20
(2) 発達中の脳への影響	21
イソフルランはGABA受容体作動薬であり、幼弱脳の発達異常が懸念されている。事実、動物実験において、イソフルランが脳発達に悪影響を及ぼすことが多くの研究で示されている ⁹⁾ 。	22
2016年に米国食品医薬品局(FDA)は3歳以下の幼児および妊娠第3期の妊婦に対する手術・処置に際し、繰り返し又は長時間麻酔薬(イソフルラン含む)・鎮静薬を使用することにより、児の脳発達に悪影響が及ぶ可能性があることを警告した。この潜在的なリスクを情報提供するために添付文書の改訂を勧告するとともに、小児と妊婦における全身麻酔薬・鎮静薬の使用が小児の脳の発達に与える影響をより明らかにするために調査を継続するとした ¹⁰⁾ 。それに対し、米国産婦産婦人科学会はこの警告は動物実験と小児研究に基づいており、妊婦に対する臨床的意義が不明であること、妊婦と胎児が全身麻酔薬・鎮静薬に対して脆弱となる可能性は極めて低いとの声明を出した ¹¹⁾ 。	23
(3) 帝王切開時の児への影響	30
高濃度になるほど、吸入時間が長くなるほど出生児傾眠の危険性が増大するため、児娩出までではできるだけ低濃度で吸入時間を短縮するように努める。50%の亜酸化窒素とともに0.5%のイソフルラン で麻酔した場合、1%セボフルランまたは脊髄くも膜下麻酔と比較して児のアップガースコアおよび Neurologic and Adaptive Capacity Score スコアに差は認められなかった ¹²⁾ 。	31
(4) 授乳を介する児への影響：	34
授乳婦にイソフルランを投与した際の児への影響を検討した研究はない。母体に投与されたイソフルランの大部分は、麻酔後に呼吸中に排泄される。一部は代謝されるが、半減期が短くクリアランスが早いと、麻酔中に使用してもその後の授乳および胎児には影響しないと考えられる ^{13,14)} 。イソフルランによる麻酔覚醒後に授乳を行うことが可能である(ただし他の併用麻酔薬の影響を考慮の上) ¹⁴⁾ 。	35
(5) 子宮収縮への影響	38
高濃度の吸入麻酔薬は子宮収縮を抑制し、弛緩出血の原因となりうる。帝王切開の児娩出後には1MAC程度の投与に留め、子宮収縮が不良の場合は全静脈麻酔への移行を検討する。	39
5) 参考文献	42
1) Gin T, Chan MT : Decreased minimum alveolar concentration of isoflurane in pregnant humans. Anesthesiology 1994 ; 81: 829-832	43
2) Zhou HH, Norman P, DeLima LG, et al: The minimum alveolar concentration of isoflurane in patients undergoing bilateral tubal ligation in the postpartum period. Anesthesiology 1995 ; 82 : 1364-1368	44
3) Chan MT, Gin T : Postpartum changes in the minimum alveolar concentration of isoflurane. Anesthesiology 1995 ; 82 : 1360-1363	45
4) Gintzler AR : Endorphin-mediated increases in pain threshold during pregnancy. Science 1980 ; 210 : 193-195 (動物実験)	46
	47

- 5) Yoo KY, Lee JC, Yoon MH, et al. The effects of volatile anesthetics on spontaneous contractility of isolated human pregnant uterine muscle: a comparison among sevoflurane, desflurane, isoflurane, and halothane. *Anesth Analg*. 2006;103:443-7 1
2
- 6) Satoh D, Iwatsuki N, Naito M, Sato M, Hashimoto Y. Comparison of the placental transfer of halothane, enflurane, sevoflurane, and isoflurane during cesarean section. *J Anesth*. 1995;9:220-3 3
4
- 7) Dwyer R, Fee JP, Moore J. Uptake of halothane and isoflurane by mother and baby during caesarean section. *Br J Anaesth*. 1995;74:379-83 5
6
- 8) Briggs GG, Freeman RK, Towers CV, et al: Isoflurane. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 12th ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2021 7
8
- 9) Andropoulos DB: Effect of Anesthesia on the Developing Brain: Infant and Fetus. *Fetal Diagn Ther*. 2018;43:1-11. (動物実験) 9
- 10) U. S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women. Silver Spring (MD): FDA; 2016. Revised: April 2017 10
11
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm532356.htm> (2022年1月16日アクセス) 12
- 11) ACOG Clinical Advisory. FDA Warnings Regarding Use of General Anesthetics and Sedation Drugs in Young Children and Pregnant Women. Dec 2016. Reaffirmed March 2020. <https://www.acog.org/en/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2016/12/fda-warnings-general-anesthetics-sedation-drugs-young-children-pregnant-women>. (2022年1月16日アクセス) 13
14
15
- 12) Gambling DR, Sharma SK, White PF, et al : Use of sevoflurane during elective cesarean birth : a comparison with isoflurane and spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1995 ; 81 : 90-95 16
17
- 13) Mitchell, J, Jones W, Winkley E, et al: Guideline on anaesthesia and sedation in breastfeeding women 2020: Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia*, 2020. 75: 1482-1493 18
19
- 14) National Institute of Health: Isoflurane. *Drugs and Lactation Database* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501499/>. (2022年1月14日アクセス) 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

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

●Ⅷ 循環作動薬の「エフェドリン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序 「循環作動薬」参照	2
(2) 薬効 「循環作動薬」参照	3
(3) 薬物動態	4
臍帯静脈 / 母体動脈血漿中濃度比(UV/MA 比)は1.13と報告されている ¹⁾ 。	5
	6
2) 適応	7
(1) 帝王切開術における脊髄幹麻酔による低血圧	8
帝王切開術の脊髄くも膜下麻酔後の低血圧の本態は末梢血管抵抗の減少であり ²⁾ 、エフェドリンよりもフェニレフリンのほうが効果的に低血圧を是正する。またフェニレフリンと比較して臍帯血pHを下げやすく ^{3,4)} 、現在では昇圧薬の第一選択薬ではない ^{5,6)} 。しかし低血圧に徐脈を伴う場合には、血圧と心拍出量を復させるために少量のエフェドリン投与が適すると考えられ ^{2,6,7)} 、抗コリン薬や α 作動薬と合わせて投与を考慮する。	9
(2) 妊婦の帝王切開術以外の麻酔における低血圧	10
	11
	12
	13
	14
3) 使用法	15
(1) 帝王切開術の脊髄幹麻酔後の低血圧	16
4~8mg程度を静脈投与する。	17
	18
4) 注意点	19
(1) 催奇性	20
エフェドリンの催奇性を示すエビデンスはない ⁸⁾ 。	21
(2) 帝王切開時の児への影響	22
母体から胎児移行したエフェドリンが胎児の二酸化炭素の産生増加をもたらし、臍帯血pHを低下させる ¹⁾ 。	23
	24
5) 参考文献	25
1) Ngan Kee WD, Khaw KS, Tan PE, et al. Placental transfer and fetal metabolic effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. <i>Anesthesiology</i> 2009 ;111:506-12	26
2) Dyer RA, Reed AR, van Dyk, et al. Hemodynamic effects of ephedrine, phenylephrine, and the coadministration of phenylephrine with oxytocin during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. <i>Anesthesiology</i> 2009; 111(4): 753-65	27
3) Lee A, Ngan Kee WD, Gin T. A quantitative, systematic review of randomized controlled trials of ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. <i>Anesth Analg</i> 2002; 94: 920-926	28
4) Cooper DW, Carpentier M, Mowbray P, et al. Fetal and maternal effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. <i>Anesthesiology</i> 2002; 97: 1582-1590	29
5) American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. Guidelines for Obstetric Anesthesia: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia and the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. <i>Anesthesiology</i> 2016; 124: 270-300	30
6) Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, et al: International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. <i>Anaesthesia</i> 2018; 73: 71-92	31
7) Sia ATH, Tan HS, Sng BL. Closed-loop double-vasopressor automated system to treat hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section: a preliminary study. <i>Anaesthesia</i> 2012; 67(12): 1348-55	32
8) Briggs GG, Freeman RK, Towers CV, et al: Ephedrine. <i>Drugs in Pregnancy and Lactation</i> . 12th ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2021	33
	34
	35
	36
	37
	38
	39
	40
	41
	42
	43
	44
	45
	46
	47

オキシトシン oxytocin

1) 薬理作用

(1) 作用機序

内因性オキシトシンは、視床下部の視索上核と室旁核で合成され、脳下垂体後葉に蓄えられる。9つのアミノ酸残基からなる神経ペプチドホルモンである。外因性オキシトシンは合成されたものである。

(2) 薬効

子宮筋収縮

子宮平滑筋のオキシトシン受容体に直接作用し、子宮の律動的な収縮を起こす。自発性の子宮収縮の頻度を増し、程度を高める。羊膜上皮細胞でのプロスタグランジンF2 α 産生を促進することでも、子宮収縮を促す。オキシトシン受容体数は妊娠週数、分娩進行とともに増加し、妊娠末期、さらに分娩中にオキシトシンの感受性が高くなる。子宮底部ではより感受性が高くなり、子宮頸部にはほとんど作用しない。非妊娠時の子宮筋ではバソプレシンに対する感受性の方が高い。オキシトシン受容体の遺伝的変異がオキシトシンの必要量や分娩時間、帝王切開率に関連している¹⁾。

(3) 薬物動態

①母体

オキシトシナーゼにより速やかに分解される。妊婦における半減期は1～6分であり、20分で90～100%が尿中に排泄される。持続静注では30分後に定常状態となる。効果発現は数分以内だが半減期が短く、中止後はすぐに効果が消失する。

②児

血液/胎盤関門を通過するとする報告と通過しないという報告がある。母乳へは移行するが児への影響はないとされている。

2) 適応

(1) 産後出血の予防と治療

帝王切開、経陰分娩を問わず全分娩において、児娩出後にオキシトシンを第一選択とした子宮収縮薬の予防的投与が推奨^{2,4)}される(分娩第3期の積極的管理)。治療的投与として弛緩出血や子宮復古不全が適応となる。

(2) 分娩誘発、微弱陣痛

(3) 流産、人工妊娠中絶

3) 用法

(1) 産後出血の予防と治療

①静注

●オキシトシン5～10単位を生理食塩水やリンゲル液500mLに混和し点滴静注することが一般的である。子宮の収縮状況を観察しながら適宜増減する。半減期の短さからボラスよりも持続投与を行ったほうが分娩後出血予防には有効であると考えられる。

●選択的帝王切開術において、有効な子宮収縮が得られるオキシトシンの必要量(ED90)は、ボラス投与で0.35単位⁵⁾、持続投与で0.29単位/分⁶⁾。オキシトシンを用いた分娩誘発あるいは促進をしている妊婦のED90は、ボラス投与2.99単位⁷⁾。持続投与する場合のED90は0.74単位/分であった⁸⁾。

●国際的なコンセンサス⁹⁾においては、選択的帝王切開ではオキシトシン1単位の投与に引き続き2.5～7.5単位/時間の持続投与、分娩中の帝王切開では3単位を30秒以上かけて投与後、7.5～15単位/時間で持続投与する。どちらの場合も2分後に必要があれば、30秒以上かけて3単位を追加投与すること、子宮収縮効果が不十分な場合は、早めに第二選択薬を考慮することが推奨されている。

②筋注

5～10単位を緩徐に筋注する。静注と比較して1000mL以上の出血、輸血の頻度が多くなる¹⁰⁾。

③子宮筋肉内注射

5～10単位を子宮筋層内に直接投与する。子宮収縮のピークは10分後であり、効果発現は静注(2分)よりも緩徐である¹¹⁾。

(2) 分娩誘発、微弱陣痛

①オキシトシン5単位を5%糖液、リンゲル液あるいは生理食塩水500mLに溶解(10ミリ単位/mL)して使用する。

②1～2ミリ単位/分(6～12mL/時間)から開始し、30分以上経てから1～2ミリ単位/分(6～12 ml/時間)ずつ増量する。胎児心拍数陣痛図の異常が認められない限り、有効陣痛が得られるまで増量し、その段階で維持量とする。最大投与量は20ミリ単位/分(120mL/時間)である¹²⁾。

4) 注意点 (適応(2)(3)については産科管理として用いられるため詳細を割愛する)

(1) 副作用

① 血圧低下

オキシトシンは血管平滑筋に作用し、血管を拡張させる。その結果、血圧低下と心拍数の増加を招く。心拍出量は上昇する。血圧低下と心拍数増加は妊娠や麻酔、手術によらずオキシトシン投与により認められる¹³⁾。循環血液量減少時や心疾患患者においては、特に注意が必要である。オキシトシンのボラス投与は原則的に避けるべきであり、静注する場合は、血圧等に注意しながら緩徐に行う。

② 心電図変化

心室性期外収縮やST～T変化、T波の平坦化、QT間隔の延長等の心電図変化を認め、胸痛や胸部不快感なども起こり得る¹⁴⁾。冠動脈攣縮や心筋虚血にも注意が必要である。これらの変化はより高用量のボラスで起こりやすい¹⁵⁾。

③ 水中毒(バソプレシン作用)

同じ下垂体後葉ホルモンのバソプレシンとは2つのアミノ酸残基が異なるだけであり、合成されたオキシトシンであっても弱いバソプレシン様作用を持つ。そのため、特に高用量では血管収縮作用および抗利尿作用を有し、長時間の使用ではSIADHのような血圧上昇および水貯留があらわれることがある。電解質を含まない5%ブドウ糖液ではなく、生理食塩水や乳酸リンゲル液で希釈して投与することが推奨²¹⁰⁾されている。

④ 過強陣痛

(分娩誘発、微弱陣痛において)オキシトシンに対する子宮筋の感受性は個人差が大きく、少量でも過強陣痛になる症例がある。過強陣痛は点滴開始初期に起こることが多い。

⑤ その他の副作用

悪心・嘔吐、頭痛、フラッシング

(2) オキシトシン受容体の脱感作

陣痛促進などのためにオキシトシンが長時間投与されていると、子宮収縮効果が減弱する¹⁷⁾。メチルエルゴメトリンなどの他種の子宮収縮薬はその影響を受けない¹⁸⁾。

(3) 射乳

オキシトシンは乳腺組織内の平滑筋に作用して収縮させ、射乳を起こす。ただし授乳困難に対する外因性オキシトシンによる治療効果は示されていない¹⁹⁾。

5) 参考文献

- Grotegut CA, Ngan E, et al: The association of single-nucleotide polymorphisms in the oxytocin receptor and G protein-coupled receptor kinase 6 (GRK6) genes with oxytocin dosing requirements and labor outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217:367.e1-367.e9
- 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会: CQ418-1 産後の異常出血の予防ならびに対応は? 産婦人科診療ガイドライン産科編 2020, 日本産婦人科学会事務局, 東京, 2020:260-3
- Salati JA, Leathersich SJ, Williams MJ, et al: Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Syst Rev* 2019: CD001808
- WHO recommendations: uterotonics for the prevention of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Carvalho JC, Balki M, Kingdom J, et al: Oxytocin requirements at elective cesarean delivery: a dose-finding study. *Obstet Gynecol* 2004;104:1005-1010
- George RB, McKeen D, Chaplin AC, et al: Up-down determination of the ED(90) of oxytocin infusions for the prevention of postpartum uterine atony in parturients undergoing Cesarean delivery. *Can J Anaesth* 2010;57:578-582
- Balki M, Ronayne M, Davies S, et al: Minimum oxytocin dose requirement after cesarean delivery for labor arrest. *Obstet Gynecol* 2006;107: 45-50
- Lavoie A, McCarthy RJ, Wong CA: The ED90 of prophylactic oxytocin infusion after delivery of the placenta during Cesarean delivery in laboring compared with nonlaboring women: an up - down sequential allocation dose - response study. *Anesth Analg* 2015;121:159-64
- Heesen, M., Carvalho, B., Carvalho, et al: International consensus statement on the use of uterotonic agents during caesarean section. *Anaesthesia* 2019;74:1305-1319
- Adnan N, Conlan-Trant R, McCormick C, et al: Intramuscular versus intravenous oxytocin to prevent postpartum haemorrhage at vaginal delivery: randomised controlled trial. *BMJ* 2018;362:k3546
- Akinaga C, Uchizaki S, Kurita T, et al: Randomized double-blind comparison of the effects of intramyometrial and intravenous oxytocin during elective cesarean section. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42:404-409
- 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会: CQ415-1 子宮収縮薬(オキシトシン、プロスタグランジンF2 α 、ならびにプロスタグランジン

E2錠の三者)投与前に確認すべきことは？産婦人科診療ガイドライン産科編 2020, 日本産婦人科学会事務局, 東京, 2020:245-9	1
13) Weis FR, Markello R, Mo B, et al: Cardiovascular effects of oxytocin. <i>Obstet Gynecol</i> 1975; 46: 711-714	2
14) Svanström MC, Biber B, Hanes M, et al: Signs of myocardial ischaemia after injection of oxytocin: a randomized double-blind comparison of oxytocin and methylergometrine during Caesarean section. <i>Br J Anaesth</i> 2008;100:683-689	3 4
15) Jonsson M, Hanson U, Lidell C, et al: ST depression at caesarean section and the relation to oxytocin dose. A randomised controlled trial. <i>BJOG</i> 2010;117:76-83	5 6
16) Induction and augmentation of labor. In Cunningham FG, et al(eds.): <i>Williams Obstetrics</i> , 25th ed, New York: McGraw-Hill, 2018; 503-514	7 8
17) Balki M, Erik-Soussi M, Kingdom J, et al: Oxytocin pretreatment attenuates oxytocin-induced contractions in human myometrium in vitro. <i>Anesthesiology</i> . 2013;119(3):552-561	9 10
18) Balki M., Erik-Soussi M, Kingdom J. et al: Comparative efficacy of uterotonic agents: in vitro contractions in isolated myometrial strips of labouring and non-labouring women. <i>Can J Anesth</i> 2015;61:808-818	11 12
19) Drugs and Lactation Database (LactMed): Oxytocin. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501490/ (2020年8月28日アクセス)	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

オンダンセトロン ondansetron (別名:塩酸オンダンセトロン)

オンダンセトロン塩酸塩水和物 ondansetron

●X 小児麻酔薬の「オンダンセトロン」の頁へ ●XII その他の「オンダンセトロン」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 [「その他」参照](#)

(2) 薬効 [「その他」参照](#)

(3) 薬物動態

①胎盤通過性

分子量は293で胎盤を通過する。M/F比は0.41である¹⁾。デンマーク²⁾とスウェーデン³⁾で行われた大規模研究で妊娠第一三半期に使用した場合、胎児の心臓奇形が統計的に有意に増加すると報告された。2016年のシステマティックレビューではオンダンセトロンの使用による催奇形性について重点的に評価されたが、リスクは低いものだがわずかに心臓奇形が増加するようであった⁴⁾。

②乳汁移行性

オンダンセトロンが授乳に与える影響を調査した報告はない。分子量293で中等度の半減期(3.5時間)から考えると母乳に分泌される可能性はあるが代謝されるため乳汁への分泌量は少量と考えられる。新生児への影響は分かっていない⁵⁾。帝王切開の術後悪心嘔吐には4-8mg使用されるが⁶⁾授乳の開始に影響はなかった⁷⁾。添付文書には「治療の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続または中止を検討すること。」となっている。

2) 適応

①帝王切開の術後悪心嘔吐(Postoperative nausea and vomiting; PONV)

令和3年8月30日に公知申請が認められ「術後の消化器症状(悪心・嘔吐)」に対し保険適用となった⁸⁾。海外では最も一般的に使用され、研究されている5HT₃受容体拮抗薬であり、PONV管理のGold standardである⁹⁾。PONV予防に適応があり、治療やレスキュー使用はオフラベル使用となっている。

なお、帝王切開術中術後悪心嘔吐は、区域麻酔による低血圧、仰臥位低血圧症候群による心拍出量の低下、腹膜や子宮の臓器けん引、子宮収縮薬の使用、クモ膜下オピオイドの使用がリスク因子となる。低血圧の予防・治療を平行して行うことが重要である。

②妊娠中の産科的・非産科的手術の術後悪心嘔吐

妊娠中の使用については日本では「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」となっている。アメリカ産婦人科学会でも妊娠中の悪心嘔吐に対する第一選択はビタミンB6(ピリドキシン)とドキシラミンとなっておりそれが無効の場合に使用を検討する¹⁰⁾。

特に妊娠第1三半期の使用は避けるほうが安全である。

3) 使用法

①成人には、オンダンセトロンとして1回4mgを(手術終了時に)緩徐に静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

②口腔内崩壊錠8mgを術前30-60分前に服用することも同等の効果がある。

③PONV中等度-高リスク患者に対して: オンダンセトロンと他の介入(他の薬理作用の制吐剤、麻酔法、鍼治療など)を高リスクでは3つ以上併用する。

④治療・レスキュー使用: 予防投与が実施されていない場合や他の薬剤の予防投与の効果がない場合、1回4mgを投与する。レスキュー使用は、用量が不十分であるか6時間以上経過している場合を除き、既に使用されている薬剤と薬理作用の異なる薬剤を選択すべきである。

4) 注意点

(1) 1回16mg以上の投与はQT延長の危険があるため推奨されない¹¹⁾

(2) 先天性QT延長症候群の患者では使用を控える。

5) 参考文献

- 1) Siu S-SN, Chan MT, Lau T-K: Placental transfer of ondansetron during early human pregnancy. Clinical pharmacokinetics. 2006;45(4):419-23
- 2) Pasternak B, Svanström H, Hviid A: Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. The New England journal of medicine. 2013;368(9):814-23
- 3) Danielsson B, Wikner BN, Källén B: Use of ondansetron during pregnancy and congenital malformations in the infant. Reproductive toxicology. 2014;50:134-7

-
- 4) Carstairs SD: Ondansetron Use in Pregnancy and Birth Defects: A Systematic Review. *Obstetrics and gynecology*. 2016;127(5):878–83 1
 - 5) Briggs GG, Freeman RK, Towers C, et al: Ondansetron. In: *Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk (e-book)*. 12th ed. Philadelphia, LWW, 2021. 2
 - 6) Griffiths JD, Gyte GML, Paranjothy S, et al: Interventions for preventing nausea and vomiting in women undergoing regional anaesthesia for caesarean section. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012(9):CD007579 3
 - 7) Jeltng Y, Klein C, Harlander T, et al: Preventing nausea and vomiting in women undergoing regional anesthesia for cesarean section: challenges and solutions. *Local and regional anesthesia*. 2017;10:83–90 4
 - 8) 厚生労働省保険局医療課長. 公知申請に係る事前評価が終了した医薬品の保険上の取扱いについて. 2021. 5
 - 9) Gan TJ, Belani KG, Bergese S, et al: Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesthesia and analgesia*. 2020;131(2):411–48 6
 - 10) Committee on Practice Bulletins-Obstetrics: ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea And Vomiting Of Pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2018;131(1): e15–30 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

グラニセトロン塩酸塩 granisetron hydrochloride

(別名:塩酸グラニセトロン)

●XII その他の「グラニセトロン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序 <u>「その他」参照</u>	2
(2) 薬効 <u>「その他」参照</u>	3
(3) 薬物動態	4
①胎盤移行性	5
ヒトの胎盤を通過するか明らかではない。分子量349から考えると通過する可能性はある。胎盤還流モデルで用量依存性に通過することが示されている。	6
②乳汁移行性	8
乳汁移行性に関するデータはない。分子量から考えると移行の可能性はある。	9
2) 適応	10
術後の消化器症状(悪心、嘔吐)	11
令和3年8月30日より公知申請が認められ上記について保険適用が認められた ¹⁾ 。	12
3) 使用法	13
①通常、成人にはグラニセトロンとして1回1mgを静注または点滴静注とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし1日3mgまでとする。	14
②グラニセトロン0.35-3mg(5-20μg/kg)静注はほかの第一世代5HT ₃ 受容体拮抗薬およびデキサメサゾン8mgと比較して同様の制吐作用を有す ²⁾ 。	15
4) 注意点	16
動物実験において妊娠・胎児への副作用は報告されていない。	17
添付文書上では妊婦・授乳婦に対して「治療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」となっている。	18
5) 参考文献	19
1) 厚生労働省保険局医療課長. 公知申請に係る事前評価が終了した医薬品の保険上の取扱いについて. 2021.	20
http://www.hospital.or.jp/pdf/14_20210830_01.pdf	21
2) Gan TJ, Belani KG, Bergese S, et al: Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. Anesthesia and analgesia. 2020;131(2):411-48.	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

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

●III 静脈関連薬の「ケタミン塩酸塩」の頁へ

●X 小児麻酔薬の「ケタミン塩酸塩」の頁へ ●XI ペインの「ケタミン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 [「静脈関連薬」参照](#)

(2) 薬効 [「静脈関連薬」参照](#)

(3) 薬物動態

胎盤通過性

胎児血/母体血中濃度比が1.26との報告がある。ケタミンは非常に速やかに胎盤移行するため、鉗子分娩直前に静注された97秒後には臍帯血ケタミン濃度が母体血中濃度を越えた報告がある¹⁾。

2) 適応

(1) 帝王切開などの妊婦の全身麻酔の導入^{2,3)}

プロポフォールやチオペンタールを用いることが一般的である。交感神経刺激作用を持つため、出血などの理由で麻酔導入時に低血圧を来しやすい症例で選択される場合がある。

(2) 子宮内容除去術の麻酔

プロポフォールとオピオイドで行われることが多いが、自発呼吸を保ちやすいという理由でケタミンを用いる施設もある。

(3) 妊娠中の脊髄幹麻酔下手術(帝王切開術など)の鎮静(適応外使用)

(4) 妊娠中の全身麻酔維持の補助(適応外使用)

(5) 無痛分娩での鎮痛(適応外使用)

3) 使用法

(1) 帝王切開時の全身麻酔の導入

1mg/kg程度を緩徐に静注する。その後は筋弛緩薬を投与し、気管挿管を行い全身麻酔の維持を行う。

(2) 無痛分娩

主に医療資源に乏しい途上国で用いられている。近年では、より低用量が用いられるようになり0.2mg/kgを30分かけて緩徐静注し、その後0.2mg/kg/hrを分娩まで持続投与する方法等が報告されている⁴⁾。

4) 注意点

(1) 覚醒時反応

悪夢や幻覚の副作用は女性に多いことが知られる。子宮内容除去術の手術では特に配慮が必要である。予防としてアゼパム(0.15~0.3mg/kg)などのベンゾジアゼピン系鎮静薬やバルビツール酸系鎮静薬を併用投与する⁵⁾。

(2) 母体の循環動態への影響

血圧上昇、脈拍増加作用は用量依存性に強くなる。重症妊娠高血圧腎症や子癇発作合併例での使用には注意を要する。

(3) 分娩時の投与による児への影響

2mg/kg以上の静注では、新生児抑制や筋緊張亢進に伴う挿管困難が生じうる。1mg/kg以下ではApgarスコアや新生児の酸塩基平衡には影響しない^{2,3)}。

(4) 発達中の脳への影響

幼弱な脳に対して、アポトーシスを増やすとの結果が、齧歯類やブタ、アカゲザルで示されているが、痛み刺激等のストレス下においてはケタミンが神経保護的に作用する可能性も示されており、議論の余地がある⁶⁾。

(5) 母乳移行性

排泄半減期は2.17時間であるが、組織への再分布による血漿半減期が10~15分と早いために母乳移行は低くなると考えられている⁷⁾。なるべく低用量を用い、投与時には児の傾眠傾向や哺乳不良がないかに留意する⁸⁾。

5) 参考文献

- 1) Ellingson A, Haram K, Solheim E : Transplacental passage of ketamine after intravenous administration. Acta Anaesthesiol Scand. 1977;21:41-4
- 2) Peltz B, Sinclair DM : Induction agents for caesarean section. Anaesthesia 1973;28:37-42
- 3) R Nayar, H Sahajanand : Does anesthetic induction for Cesarean section with a combination of ketamine and thiopentone confer any benefits over thiopentone or ketamine alone? A prospective randomized study. Minerva Anesthesiol. 2009;75:185-90

4) Joel S, Joselyn A, Cherian VT, et al : Low-dose ketamine infusion for labor analgesia. Saudi J Anaesth 2014;8:6-10	1
5) White PF, Way WL, Trevor AJ, et al : Ketamine-its pharmacology and therapeutic uses. Anesthesiology 1982;56:119-136	2
6) Cheung HM, Tew DTW : Effects of Perinatal exposure to ketamine on the developing brain. Front Neurosci 2019;13:138	3
7) T.W.Hale : Ketamine. In Hale's Medications & Mothers' Milk 2021, 19th ed. New York, Springer Publishing , 2020, pp347-8	4
8) National Institute of Health: Drugs and Lactation Database. Ketamine. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500566/ (2022年1月22日アクセス)	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

ジアゼパム diazepam

● I 催眠鎮静薬の「ジアゼパム」の頁へ ● X 小児麻酔薬の「ジアゼパム」の頁へ

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序 「催眠鎮静薬」参照	2
(2) 薬効 「催眠鎮静薬」参照	3
(3) 薬物動態	4
① 胎盤通過性	5
● ジアゼパムの分子量は285Daと小さく、電荷型がきわめて少なく、脂溶性が高いため、代謝物のデスメチルジアゼパムとともに胎盤を容易に通過する ^{1,2)} 。	6
● 分娩前に投与した場合、ジアゼパムおよびその活性代謝物デスメチルジアゼパムは胎盤を介して胎児に移行し、蛋白や遊離脂肪酸の血中濃度の関係で胎児血清中薬物濃度は母体血清中濃度の1～3倍となる。母体と胎児の血液濃度が平衡に達するのは5～10分以内と速い ^{2,3)} 。	7
② 母乳移行性	11
ジアゼパム及び代謝物であるデスメチルジアゼパムは母乳に移行する。母乳/血漿濃度比は0.2～2.7である ⁴⁾ 。相対的乳児薬物投与量(RID: relative infant dose)は一般的に10%未満であれば安全とみなされるが、ジアゼパムでは約9%である。	12
2) 適応	15
(1) 子癇における痙攣の抑制	16
(2) 全身麻酔の導入と維持	17
児への影響が少ないプロポフォールやミダゾラムが選択されることが多い。	18
3) 用法	20
(1) 子癇の痙攣発作の治療	21
① ジアゼパム10mgを緩徐に静注のち、呼吸抑制のリスクが有る場合には5mgを緩徐静注し、無効ならさらに5mgを追加投与する ⁵⁾ 。	22
② 子癇の痙攣発作に対しては、硫酸マグネシウムのほうがジアゼパムよりも再発予防効果が有意に高く、児の生後1分のApgar値が高く、児が生後集中治療を要する日数も短い。このため第一選択薬は硫酸マグネシウムである ^{6,7)} 。しかし難治性痙攣の場合にはジアゼパムやフェニトインの投与が必要になることがある。	23
(2) 全身麻酔の導入と維持 「催眠鎮静薬」参照	26
4) 注意点	28
(1) 催奇形性	29
① 動物実験での報告	30
器官形成期のハムスターにジアゼパムを投与したところ、口蓋裂・無脳症・四肢奇形が認められたが容量非依存性であった ⁸⁾ 。	31
② ヒトでの報告	32
1970年代の疫学調査で、口唇裂や口蓋裂のある児の母親は、他の先天性奇形を持つ母親と比べて妊娠第1期のジアゼパム曝露歴が高かったという報告があったが ⁹⁾ 、その後のコホート研究ではジアゼパムの催奇性を認めなかった ^{10,11,12)} 。ジアゼパムの催奇形性は概ね否定的である。	33
(2) 発達脳への影響	36
ジアゼパムはGABA受容体作動薬であり発達脳への悪影響が懸念される。動物実験では神経変性が報告されているが ¹³⁾ 、ヒトにおける影響は明らかではない。	37
(3) 分娩時投与の児への影響	39
分娩中の母体へのジアゼパム投与は大量でなければ有害とはならないが、30～40mg/日を超える大量投与や長期間投与をした場合には、生後数日～3週間以内の出生児に離脱症候群(振戦・神経過敏性・嘔吐・下痢)や、フロッピーインファント(哺乳困難・傾眠・筋緊張低下)が生じることがある ¹⁴⁾ 。通常の帝王切開術の全身麻酔には麻酔導入、麻酔維持ともに他の静脈麻酔薬(チオペンタール・プロポフォール・ミダゾラムなど)を選択すべきである。	40
(4) 授乳への影響	44
ジアゼパムとデスメチルジアゼパムは母乳に移行する。麻酔目的など単回投与では授乳開始を待つ必要はないが、代謝経路が未成熟な早産児や慢性的にジアゼパムを使用している母体から授乳された児では、母親への投与量が低用量であっても有意な蓄積が起こりうる。このため乳児の眠気・授乳量の減少・体重増加不良などのモニタリングを行うべきである ¹⁴⁾ 。	45

(5) 母体の離脱症状

母体のベンゾジアゼピン系薬剤の急な使用中断は、強い離脱症状(過度の不安・動機・不眠・視聴覚の知覚障害など)を生じてアルコールなどの別の物質乱用を生じうるため避けるべきである¹⁵⁾。

5) 参考文献

- 1) E Jauniaux, D Jurkovic, C Lees, et al: In-vivo study of diazepam transfer across the first trimester human placenta. Hum Reprod. 1996;11:889-92
- 2) Briggs GG, Freeman RK, Towers CV, et al: Diazepam. In Drugs in Pregnancy and Lactation, 11th ed. Philadelphia, Wolters Kluwer Health, 2016, pp423-428
- 3) Bakke OM, Haram K: Time-course of transplacental passage of diazepam: Influence of injection-delivery interval on neonatal drug concentrations. Clin Pharmacokinet 1982;6:353-362
- 4) Hale TW: Diazepam. In Hale's Medications & Mothers' Milk 2021, 19th ed. New York, Springer Publishing, 2020, pp179-180 (Ⅲ)
- 5) 日本産科婦人科学会：産婦人科診療ガイドライン産科編2020. 日本産科婦人科学会, 2020, pp177-80
- 6) Duley L, Henderson-Smith DJ, Walker GJ, et al: Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. Cochrane Database Syst Rev. 2010;12:CD000127 (システマティックレビュー)
- 7) The Eclampsia Trial Collaborative Group: Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. Lancet 1995;345:1455-1463
- 8) Shah RM, Donaldson D, Burdett D: Teratogenic effects of diazepam in the hamster. Can J Physiol Pharmacol. 1979;57:556-61 (動物実験)
- 9) Safra MJ, Oakley GP: Association between cleft lip with or without cleft palate and prenatal exposure to diazepam. Lancet. 1975;2:478-80
- 10) Rosenberg L, Mitchell AA, Parsells JL, et al: Lack of relation of oral clefts to diazepam use during pregnancy. N Engl J Med 1983;309:1282-1285
- 11) Bergman U, Rosa FW, Baum C, et al: Effects of exposure to benzodiazepine during fetal life. Lancet. 1992;340:694-6
- 12) Gidai J, Acs N, Banhidly F, et al: No association found between use of very large doses of diazepam by 112 pregnant women for a suicide attempt and congenital abnormalities in their offspring. Toxicol Ind Health. 2008;24:29-39
- 13) Bittigau P, Sifringer M, Genz K, et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2002;99(23):15089-15094
- 14) National Institute of Health: Drugs and Lactation Database. Diazepam <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501214/>

ジノプロスト dinoprost (別名:プロスタグランジンF_{2α}製剤)

1) 薬理作用

(1) 作用機序

プロスタグランジンF_{2α}(PGF_{2α})はアラキドン酸から産生されるプロスタグランジンの1つで、G蛋白結合性受容体であるプロスタノイドFP受容体に作用する。結果、細胞内カルシウムの濃度の上昇が起こり、種々の器官で薬理作用を示す。PGF_{2α}は分娩時に子宮で大量に産生される。

(2) 薬効

子宮をはじめ、血管、腸管、気管の平滑筋収縮(それぞれ子宮収縮、血管収縮、腸管蠕動亢進、気管収縮を起こす)、また眼液流の制御で眼内圧の低下を起こすと考えられている。

(3) 薬物動態

詳細な薬物動態は報告されていない。代謝は肺と肝臓、腎臓で行われる。動物実験(ラット)では、投与後24時間までに59.4%に尿中に、15.6%に糞中に排泄された。持続投与中止後、1時間程度は効果が持続する。

2) 適応

<静脈内注射>

(1) 妊娠末期における陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進

(2) 腸管蠕動亢進目的

<卵膜外投与>

(3) 治療的流産

<子宮筋注>

(4) 経陰分娩時または帝王切開時の弛緩出血のコントロール (適応外使用)

3) 使用法

(1) 妊娠末期における陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進

ジノプロスト3,000μgをリンゲル液、生理食塩水、5%糖液500mLに溶解(6μg/mL)して使用する²⁾。1.5~3.0μg/分(15~30mL/時間)で開始し、維持量は6~15μg/分(60~150mL/時間)、最大投与量は25μg/分(250mL/時間)である²⁾。投与の増量は30分以上経てから、1.5~3.0μg/分(15~30mL/時間)ずつ増量する²⁾。

(2) 腸管蠕動亢進目的

ジノプロスト1,000~2,000μgを輸液500mLに希釈し、1~2時間(10~20μg/分)で1日2回点滴静注する。

(3) 治療的流産目的

① 妊娠12週以降 1,000μgを生理食塩水で4mLに希釈し、フォーリーカテーテルを用いて子宮頸管より子宮壁と卵膜間に数回に分けて2~4時間ごとに注入する。

② 妊娠12週未満 胎状奇胎、合併症で全身麻酔が困難な症例、頸管拡張の困難な症例又はその場合の除去術の前処置に使用する。その際本剤の注入は、硫酸アトロピン、鎮痛剤の投与後、前麻酔効果があらわれてから行うことが望ましい。

(4) 経陰分娩時または帝王切開時の弛緩出血のコントロール

4)(1)② 基本的注意点参照

4) 注意点

(1) 基本的注意点

① 妊娠末期での陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進

a) 母児のモニタリング・観察

本剤は、分娩監視装置を用いて母体及び胎児の状態を連続モニタリングできる設備を有する医療施設において、分娩の管理についての十分な知識を持つ医師のもとで使用すること。定期的な母体のバイタルサインもモニターすること。胎児機能不全、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓等に十分注意し、トイレなど必要な場合を除きモニタリングを中断しない。

b) 過強陣痛

過強陣痛や強直性子宮収縮により胎児機能不全、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓等が起こることがあり、胎児の心音の評価、子宮収縮の状態の評価などをして慎重な投与が必要とされる。過強陣痛や強直性子宮収縮の際は直ちに投与を中止し、リトドリン塩酸塩またはニトログリセリンによる子宮弛緩を図る。胎児機能不全の際は酸素投与し、回復がみられなければ帝王切開も考慮にいれ

るべきである。

②経陰分娩または帝王切開時の弛緩出血への治療 ※適応外

子宮筋層内投与は短時間に高用量となり、日本の1,000 μ g製剤では有害事象(高血圧、ショック、心室性期外収縮、心停止など)が起こる可能性が高いため、原則使用しない。ただし、やむを得ない緊急避難的な仕様においては、適応外使用であることに留意し、欧米で示されている「250 μ gの筋層内投与を15分以上あけて最大8回まで」^{3,4)}という使用法を参考にし、過量投与にならないようにする²⁾。また、オキシトシンなど他の子宮収縮薬との併用は一般的に推奨されていないが、重度の弛緩出血では併用もまれではない。

(2) 禁忌

①陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進目的

骨盤狭窄、児頭骨盤不均衡、骨盤位などの胎位異常、過強陣痛、帝王切開または子宮手術の既往のある患者
全前置胎盤、常位胎盤早期剥離、重症胎児機能不全のある患者
気管支喘息、もしくは既往のある患者

②腸管蠕動亢進目的

気管支喘息、もしくは既往のある患者、妊娠または妊娠している可能性のある患者

③治療的流産目的

前置胎盤、子宮外妊娠など経陰分娩ができず、大量出血の可能性のある患者
気管支喘息、もしくは既往のある患者、骨盤内感染による発熱のある患者
他の子宮収縮薬を投与中の患者

(3) 副作用

顔面紅潮、動悸、血圧上昇、嘔気・嘔吐、嘔気、下痢、発熱、頭痛が主なものであった。重篤な副作用としては心室細動、ショック、心停止、呼吸困難がある。呼吸機能については非喘息患者使用時での肺活量、最大呼気流量の減少が報告されている⁵⁾。

(4) 妊婦

動物実験(ラット)で催奇形性が報告されている。腸管蠕動亢進目的では投与しないこと。

5) 参考文献

- 1) Abramovitz M, Boie Y, Nguyen T et al: Cloning and expression of a cDNA for the human prostanoid FP receptor J Biol Chem 1994;269:2632-2636 (基礎実験)
- 2) 日本産婦人科学会, 日本産婦人科医会: 産婦人科診療ガイドライン産科編 2020, 日本産婦人科学会事務局, 東京, 2020 (ガイドライン)
- 3) Mavrides E, Allard S, Chandrachan E, et al: Prevention and management of postpartum haemorrhage. BJOG 2016; 124: e106- e149 (ガイドライン)
- 4) ACOG Practice Bulletin: Postpartum Hemorrhage. Obstet Gynecol 2017;130:e168-e185 (ガイドライン)
- 5) Brown R, Ingram RH-Jr, McFadden ER-Jr: Effects of prostaglandin F2 alpha on lung mechanics in nonasthmatic and asthmatic subjects. J Appl Physiol 1978;44:150-155

スガマデクスナトリウム sugammadex sodium

●VI 筋弛緩薬・拮抗薬の「スガマデクスナトリウム」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 [「筋弛緩薬・拮抗薬」参照](#)

(2) 薬効 [「筋弛緩薬・拮抗薬」参照](#)

(3) 薬物動態

胎児への移行

スガマデクスがヒト胎盤を通過して胎児に移行するどうかは不明であるが、分子量が2,178と大きいいため胎盤通過性は低いと考えられる¹²⁾。

母乳を介した移行

データはないが、分子量が大きいため母乳への移行は少なく、児が吸収することは考えにくい³⁾。

2) 適応

妊娠中や授乳中のロクロニウム筋弛緩状態からの回復

3) 使用法

妊産婦に特化したスガマデクスの使用法に関するエビデンスは十分ではないが^{4,5,6)}、非妊娠成人に準じた使用法が用いられている。

全身麻酔下の帝王切開術120例において、麻酔導入時にロクロニウム1mg/kgを投与し、手術終了時にTOFカウントが1以上のときは2mg/kg、PTCカウントが1以上のときは4mg/kgのスガマデクスを投与したところ、TOF比が0.9以上に回復した⁶⁾。産科症例では挿管不能・換気不能(CICV: cannot intubate cannot ventilate)に遭遇する可能性が高いので、ロクロニウムを用いて全身麻酔を導入する場合は、複数のバイアルのスガマデクスをすぐに入手できる準備する⁷⁾。

4) 注意点

(1) 妊娠中の投与

●in vitroの研究では、スガマデクス4mg/kgの投与でプロゲステロン濃度が34%低下することが予測されている。プロゲステロンは妊娠の維持に必須であり、スガマデクスによるプロゲステロンの包接の臨床的意義が明らかになるまでは妊娠初期の投与避けることが推奨されている⁸⁾。

●動物実験では、スガマデクスによる母獣の生殖能、胎仔に対する毒性および催奇形性は認められていない。

●動物実験では、スガマデクスが新生児脳のアポトーシスを増やすという報告がある⁸⁾。

(2) 母乳への移行

母乳を介した影響についてのデータはないが、母乳移行は少ないと推測され、スガマデクス投与後に母乳育児を行うことは安全と考えられている^{2,8)}。

(3) 経口避妊薬服用中

経口避妊剤が包接され、血中濃度が低下することがあるため、7日間は他の避妊法を併用することが望ましい⁸⁾。

5) 参考文献

- Hemmerling TM, Zaouter C, Geldner G, et al: Sugammadex - a short review and clinical recommendations for the cardiac anesthesiologist. *Ann Card Anaesth* 2010;13:206-216
- Richardson MG, Raymond BL. Sugammadex Administration in Pregnant Women and in Women of Reproductive Potential: A Narrative Review. *Anesth Analg*. 2020;130:1628-37
- National Institute of Health. Drugs and Lactation Database. Sugammadex. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500924/> (2022年1月26日閲覧)
- Puhringer FK, Kristen P, Rex C: Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular block in Caesarean section patients: a series of seven cases. *Br J Anaesth* 2010;105:657-660
- Williamson RM, Mallaiah S, Barclay P: Rocuronium and sugammadex for rapid sequence induction of obstetric general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:694-699
- Stourac P, Adamus M, Seidlova D, et al: Low-dose or high-dose rocuronium reversed with neostigmine or sugammadex for cesarean delivery anesthesia: A randomized controlled noninferiority trial of time to tracheal intubation and extubation. *Anesth Analg* 2016;122:1536-1545

- 7) Mushambi MC, Kinsella SM, Popat M, et al : Obstetric Anaesthetists' Association and difficult airway society guidelines for the management of difficult and failed tracheal intubation in obstetrics. Anaesthesia. 2015;70:1286-1306
- 8) Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Statement on Sugammadex during pregnancy and lactation.
https://www.soap.org/assets/docs/SOAP_Statement_Sugammadex_During_Pregnancy_Lactation_APPROVED.pdf (2021年10月12日閲覧)

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

スキサメトニウム塩化物水和物 suxamethonium chloride hydrate (別名:塩化スキサメトニウム, 塩化サクシニルコリン succinyl choline chloride)

●VI 筋弛緩薬・拮抗薬の「スキサメトニウム塩化物水和物」の頁へ

1) 薬理作用 ¹⁾	1
(1) 作用機序 <u>「筋弛緩薬・拮抗薬」参照</u>	2
(2) 薬効 <u>「筋弛緩薬・拮抗薬」参照</u>	3
(3) 薬物動態 <u>「筋弛緩薬・拮抗薬」参照</u>	4
①胎盤通過性	5
高用量(2~3mg/kg)投与しなければ臍帯静脈血中に検出されない ¹⁾ 。	6
2) 適応 <u>「筋弛緩薬・拮抗薬」参照</u>	7
3) 使用法 <u>「筋弛緩薬・拮抗薬」参照</u>	8
4) 注意点	9
(1) 基本的注意点 <u>「筋弛緩薬・拮抗薬」参照</u>	10
(2) 禁忌 <u>「筋弛緩薬・拮抗薬」参照</u>	11
(3) 副作用 <u>「筋弛緩薬・拮抗薬」参照</u>	12
(4) 産科領域における注意点	13
①胎盤通過性	14
臨床使用量での胎盤通過性はほとんど認められない ¹⁾ 。母体に大量反復投与した場合や、胎児に異型コリンエステラーゼがある場合には新生児に筋弛緩を認めることがある。	15
②母乳への移行	16
スキサメトニウムの母乳中への排泄については研究されていない。母体静脈内に投与されたスキサメトニウムは、血漿コリンエステラーゼによって急速に不活性化される。経口摂取による吸収は少ない。そのため母乳を通した児への影響は考えにくい ^{2,3)} 。	17
5) 参考文献	18
1) Gropper MA, Cohen NH, Eriksson LI, et al: Anesthesia for Obstetrics. In: Miller's Anesthesia, 9th Edition. Elsevier, Philadelphia 2020, pp 2006-41	19
2) Spigset O: Anaesthetic agents and excretion in breast milk. Acta Anaesthesiol Scand. 1994;38: 94-103	20
3) National Institute of Health: Drugs and Lactation Database, Succinylcholine. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501602/ (2022年5月30日アクセス)	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

セボフルラン sevoflurane

●IV 吸入麻酔薬の「セボフルラン」の頁へ ●X 小児麻酔薬の「セボフルラン」の頁へ

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序 「吸入麻酔薬」参照	2
(2) 薬効	3
①麻酔作用	4
妊娠により吸入麻酔薬の MAC は減少することが知られる。セボフルランのデータではないが、妊娠8～13週の妊婦のMAC は非妊婦と比較して約30%減少し ¹⁾ 、出産後24～72時間で非妊娠時のレベルに回復した ²⁾ 。妊娠中のMACの減少の機序について、動物実験ではプロゲステロンや妊娠に関連した他のホルモンによる鎮痛効果が指摘されている ³⁾ 。しかし、Bispectral index score (BIS)に基づき、セボフルランを投与したところ、妊婦と非妊婦女性とでセボフルランの必要量に差はなかったと報告された ⁴⁾ 。	5
②子宮筋弛緩作用	9
セボフルランは、濃度依存的に子宮筋を弛緩させる ⁵⁾ 。	10
(3) 薬物動態	11
①帝王切開術において0.8%のセボフルランを平均13分吸入した場合、臍帯静脈血/母体動脈血濃度比は、0.38であった ⁶⁾ 。	12
2) 適応	14
(1) 帝王切開術	15
(2) EXIT (ex utero intrapartum treatment) procedure, Open fetal surgery	16
セボフルランにより子宮を弛緩させると同時に胎盤血流を増加させることが可能である。さらに胎盤を移行したセボフルランは胎児の不動化にも貢献することが期待される ⁷⁾ 。	17
3) 用法	20
(1) 産科に関連した用法	21
①帝王切開	22
80%の妊婦において、皮膚切開から児娩出までにBIS<60を保つ濃度は1.2～1.3%と報告されている ⁸⁾ 児娩出後は、子宮筋の弛緩を防ぐために高濃度を避ける。	23
②胎児手術・EXIT	25
Open fetal surgeryやEXITで子宮弛緩を目的に用いる場合は、比較的高濃度(2MAC程度)での使用が推奨される ⁹⁾ 。	26
4) 注意点	28
(1) 子宮筋弛緩作用	29
帝王切開術中のセボフルランの子宮筋弛緩作用は胎盤血流を改善する。娩出までの胎児にとっては好ましい作用であるが、娩出後は子宮弛緩作用により出血量が増加するので注意が必要である。0.5 MAC (1.15%)程度でオキシトシン使用下に良好な子宮収縮が期待できる ⁹⁾ 。子宮収縮薬を用いても子宮収縮が十分に得られない場合は、静脈麻酔への変更を検討する。	30
(2) 発達脳への影響	33
①幼若動物へのセボフルラン投与によりアポトーシス、神経変性、学習障害などの増加が観察される ¹⁰⁾ 。	34
②妊娠中にセボフルラン曝露を受けたマウス、ラットから生まれた仔は、曝露を受けていない仔と比べて、学習障害が多い ^{11,12)} 。	35
③米国食品医薬品局(FDA)は3歳以下の幼児および妊娠第3期の妊婦に対する手術・処置に際し、繰り返し又は長時間麻酔薬(セボフルラン含む)・鎮静薬を使用することにより、児の脳発達に悪影響が及ぶ可能性があることを警告した。この潜在的なリスクを情報提供するために添付文書の改訂を勧告するとともに、小児と妊婦における全身麻酔薬・鎮静薬の使用が小児の脳の発達に与える影響をより明らかにするために調査を継続するとした ¹³⁾ 。それに対し、米国産婦産婦人科学会(ACOG)はこの警告は動物実験と小児研究に基づいており、妊婦に対する臨床的意義が不明であること、妊婦と胎児が全身麻酔薬・鎮静薬に対して脆弱となる可能性は極めて低いとの声明を出した ¹⁴⁾ 。	36
(3) 授乳婦への投与	42
麻酔後は呼気によって大部分が排出されるものの一部は代謝されるが、半減期が短く、クリアランスが早いと、麻酔中に使用してもその後の授乳および児には影響しないと考えられる ^{15,16)} 。	43
5) 参考文献	46
1) Chan MT, Mainland P, Gin T: Minimum alveolar concentration of halothane and enflurane are decreased in early pregnancy.	47

Anesthesiology 1996;85:782-786	1
2) Chan MT, Gin T : Postpartum changes in the minimum alveolar concentration of isoflurane. Anesthesiology. 1995;82:1360-1363	2
3) Datta S, Migliozi RP, Flanagan HL, et al: Chronically administered progesterone decreases halothane requirements in rabbits. Anesth Analg 1989;68:46-50 (動物実験)	3 4
4) Ueyama H, Hagihira S, Takashina M, et al: Pregnancy does not enhance volatile anesthetic sensitivity on the brain: an electroencephalographic analysis study. Anesthesiology. 2010;113:577-84	5 6
5) Turner RJ, Lambrost M, Holmes C, et al: The effects of sevoflurane on isolated gravid human myometrium. Anaesth Intensive Care 2002;30:591-596	7 8
6) Satoh D, Iwatsuki N, Naito M : Comparison of the placental transfer of halothane, enflurane, sevoflurane, and isoflurane during cesarean section. J Anesth 1995;9:220-223	9 10
7) Hoagland, M. A. Chatterjee, D. Anesthesia for fetal surgery. Paediatr Anaesth 2017;27:346-357	11
8) Chin KJ, Yeo SW. A BIS-guided study of sevoflurane requirements for adequate depth of anaesthesia in Caesarean section. Anaesthesia. 2004;59:1064-8	12 13
9) Yildiz K, Dogru K, Dalgic H, et al: Inhibitory effects of desflurane and sevoflurane on oxytocin-induced contractions of isolated pregnant human myometrium. Acta anaesthesiologica Scandinavica. 2005;49:1355-9	14 15
10) Apai C, Shah R, Tran K, et al: Anesthesia and the Developing Brain: A Review of Sevoflurane-induced Neurotoxicity in Pediatric Populations. Clin Ther. 2021;43:762-78 (動物実験)	16 17
11) Zheng H, Dong Y, Xu Z, et al: Sevoflurane anesthesia in pregnant mice induces neurotoxicity in fetal and offspring mice. Anesthesiology. 2013;118:516-26 (動物実験)	18 19
12) Cui FH, Li J, Li KZ, et al: Effects of sevoflurane exposure during different stages of pregnancy on the brain development of rat offspring. J Anesth. 2021;35:654-62 (動物実験)	20 21
13) U. S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women. Silver Spring (MD): FDA; 2016. Available at: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm532356.htm Revised: April 2017	22 23 24
14) ACOG Clinical Advisory. FDA Warnings Regarding Use of General Anesthetics and Sedation Drugs in Young Children and Pregnant Women. Dec 2016. Available at: https://www.acog.org/en/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2016/12/fda-warnings-general-anesthetics-sedation-drugs-young-children-pregnant-women . Reaffirmed March 2020.	25 26 27
15) Mitchell J, Jones W, Winkley E, et al: Guideline on anaesthesia and sedation in breastfeeding women 2020: Guideline from the Association of Anaesthetists. Anaesthesia. 2020;75:1482-93	28 29
16) Drugs and Lactation Database: Sevoflurane. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501504/ (2022年1月14日アクセス)	30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51

デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム

dexamethasone sodium phosphate

●XII その他の「デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 「その他」参照

①制吐作用

プロスタグランジン合成抑制、酵素誘導、催吐物質の血液脳関門通過抑制、エンドルフィン放出抑制などが考えられている。動物実験によれば、制吐作用は中枢性の孤束核の抑制であり、最後野の抑制ではないと示唆されている。

②胎児の肺成熟促進

ステロイドは肺の線維芽細胞に働いて線維芽細胞-肺胞細胞因子(fibroblast pneumocyte factor; FPF)と呼ばれる肺成長因子の産生を促進し、この成長因子が肺胞II型上皮細胞に作用して肺サーファクタント産生促進効果が発現すると説明されている。

③SARS - COV2肺炎

サイトカイン産生抑制が考えられる。

(2) 薬効

①PONV予防

脊髄幹麻酔下帝王切開術において脊髄幹モルヒネを投与された患者において、デキサメタゾンを2.5-10mg投与することによりPONVが減少することがシステマテックレビューにより示されている(RR [95%CI] =0.70 [0.52,0.96])¹⁾。

②新生児への効果

母体へのデキサメタゾン投与による新生児への効果として、システマテックレビューによれば、胎児・新生児死亡率低下(RR [95%CI] =0.77 [0.67,0.89])、脳室内出血減少(RR [95%CI] =0.54 [0.43,0.69])、呼吸促進症候群減少(RR [95%CI] =0.66 [0.59,0.73])、壊死性腸炎(RR [95%CI] =0.46 [0.29,0.74])がある²⁾。

③SARS - COV2感染症

SARS - COV2に起因する敗血症において、中等症以上の非妊婦にデキサメタゾンを含む各種ステロイドを投与したところ転機が改善した。

(3) 薬物動態

①妊娠での血中半減期は平均142分との報告があり、その報告では非妊婦と差がなかった³⁾。立体異性体であるベタメタゾンをを用いた報告では、血漿中クリアランスおよび見かけの分布容積は非妊婦と比較して高くなった⁴⁾。単胎と比較して双胎での血中半減期が短くなるという報告がある⁵⁾。

②胎盤通過性

妊婦10人にデキサメタゾン8mgを経口投与し8～11時間後に娩出した時点でのUV/MV比は1.3であった⁶⁾。デキサメタゾン母体投与により胎児の副腎機能が一時的に抑制される⁶⁾。

③母乳移行性

デキサメタゾンの母乳移行に関して、ヒトでのMilk/Plasma比の報告はない⁷⁾。“Dr. Hale’s Lactation Risk Category”においてはブレドニゾロンが「L2：比較的安全」とされているが、デキサメタゾンは「L3：おそらく安全」ととどまる⁸⁾。動物実験ではデキサメタゾン投与8時間後に搾乳した乳にデキサメタゾンが検出された⁹⁾。

2) 適応

(1) 帝王切開術の脊髄幹麻酔におけるくも膜下腔・硬膜外腔へのモルヒネ投与に起因するPONV予防(適応外使用)

(2) 胎児の肺成熟

正期前の分娩が見こまれる場合に母体に投与される。

(3) SARS-COV2に起因する妊婦の敗血症

3) 使用法

(1) PONV予防

1回2.5-10mg(デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとして、1回3-12.1mg)を経静脈的に投与する。デキサメタゾンは作用発現に2時間程度要するためIONV予防効果はなく、PONV予防効果が証明されている。複数のシステマテックレビューでは投与タイミングの具体的な推奨はないが、脊髄くも膜下腔にモルヒネを投与している場合には娩出後に、硬膜外腔にモルヒネを投与する場合には手術終了前の硬膜外モルヒネ投与前に経静脈的に投与する¹⁾。米国産科麻酔学会SOAPのコンセンサスステートメントでは、メトクロプラミド10mg・オンダンセトロン4mg・デキサメタゾン4mgの3剤のうちから少なくとも2剤を組み合わせることを推奨している¹⁰⁾。

(2) 胎児の肺成熟

6mgを6時間ごと計4回または4mgを8時間ごとに計6回、母体に筋注する。反復投与による脳性麻痺増加を示唆する報告がある¹¹⁾。

(3) SARS-COV2に起因する妊婦の敗血症

6mgを1日1回経口または経静脈的投与する。妊娠中の本剤投与は、妊娠24週から妊娠34週までの間の胎児の肺成熟のために使用可能だが、重症患者や妊娠24週未満または妊娠34週以上の母体においては症例ごとに検討すべきである。また、米国立衛生研究所では母体死亡率の低下という有益性と胎児へのリスクを考慮して、酸素吸入を必要としている妊婦に限り投与を推奨している^{12,13)}。日本版敗血症診療ガイドラインにおいては中等症以上への投与が強く推奨されているが、軽症では非投与を強く推奨している¹⁴⁾。

4) 注意点

(1) 妊娠初期の投与

妊娠初期の投与において、明らかな発生率の増加が認められているのは口唇口蓋蓋であり、3倍以上に増加すると報告がされている(OR 3.35 [95%CI 1.97- 5.69])^{15,16)}。口唇、口蓋ともに妊娠12週ごろで閉鎖するため、それ以降に投与することが望ましい。

(2) 妊娠中期・後期の投与

本剤投与によって胎児心拍数の上昇をきたした症例も報告されているため、胎児心拍数モニタリングは可能な限り行うことを奨励する¹⁷⁾。

(3) 授乳婦への投与

デキサメタゾンの母乳移行に関する知見はない。ラットの薬物動態試験の結果では、経口投与時のデキサメタゾンの吸収率は少なくとも31%以上であった¹⁸⁾。ヒトにおいて、経口投与と静脈内投与のAUCから算出されたデキサメタゾンのバイオアベイラビリティは78%であると報告された¹⁹⁾。

5) 参考文献

- Allen TK, Jones CA, Habib AS. Dexamethasone for the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting associated with neuraxial morphine administration: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2012;114:813-22
- Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*.2006 Jul 19;(3)
- Tsuei SE, Petersen MC, Ashley JJ, et al. Disposition of synthetic glucocorticoids. II. Dexamethasone in parturient women. *Clin Pharmacol Ther.* 1980;28:88-98
- Petersen MC, Collier CB, Ashley JJ, et al. Disposition of betamethasone in parturient women after intravenous administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25:803-10
- Ballabh P, Lo ES, Kumari J, Coope, et al. Pharmacokinetics of betamethasone in twin and singleton pregnancy. *Clin Pharmacol Ther.* 2002 Jan;71(1):39-45
- Osathanondh R, Tulchinsky D, Kamali H, et al. Dexamethasone levels in treated pregnant women and newborn infants. *J Pediatr.* 1977;90(4):617-20
- Bridggs GG, Freeman RK, Towers CV, et al. *Drugs in Pregnancy & Lactation*, 11th ed. Lippincott WW, Philadelphia, 2017, pp96-398
- Hales TW. *Medications and Mothers' Milk*, 14th ed, 2010, HALE Pub L P, TEXAS, pp291-292
- Tainturier D, M, Brandon RA, et al. Dexamethasone concentrations in bovine blood plasma and milk after intravenous injection. *J Dairy Sci.* 1982;65:1921-4 (動物実験)
- Bollag L, Lim G, Sultan P, et al. Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology: Consensus statement and recommendations for Enhanced Recovery After Cesarean. *Anesth Analg.* 2021;132:1362-1377
- Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, et al. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids *N Engl J Med.* 2007;357: 1190-8.
- D' Souza R, Ashraf R, Rowe H, et al. Pregnancy and COVID-19: pharmacologic considerations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57: 195-203
- Vogel JP, Tendal B, Giles M, et al. Clinical care of pregnant and postpartum women with COVID-19: Living recommendations from the National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2020;60:840-851
- 寺山毅郎, 山田浩平, 真弓卓也. 日本版敗血症治療ガイドライン2020(J-SSCG2020)-COVID-19薬物療法に関するRapid/Living recommendations. *ICUとCCU(集中治療学).* 2021;45:421-427
- Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385-92
- Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, et al. First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003;968-70
- Dawes GS, Serra-Serra V, Moulden M et al. Dexamethasone and fetal heart rate variation. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:675-679
- English J, Chakraborty J, Marks V. The metabolism of dexamethasone in the rat—effect of phenytoin. *J steroid Biochem.* 1975;6:65-8

(動物実験)

- 19) Duggan DE, Yeh KC, Matalia N, et al. Bioavailability of oral dexamethasone. Clin Pharmacol Ther. 1975,18: 205-9

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

デクスメトミジン塩酸塩 dexmedetomidine hydrochloride

(別名:塩酸デクスメトミジン)

● I 催眠鎮静薬の「デクスメトミジン塩酸塩」の頁へ

● X 小児麻酔薬の「デクスメトミジン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 [「催眠鎮静薬」参照](#)

(2) 薬効 [「催眠鎮静薬」参照](#)

(3) 薬物動態

①帝王切開において硬膜外麻酔10分後からデクスメトミジン0.5μg/kgを10分間で静脈内投与後、0.5μg/kg/hで持続静注を行った際、
児娩出時の母体静脈血濃度は0.69±0.19ng/mlで臍帯静脈血/母体静脈血濃度比(UV/MV比)は0.68±0.19であった¹⁾。

②全身麻酔下帝王切開において、デクスメトミジン0.6μg/kgを10分間で静脈内投与後、0.4μg/kg/hで持続静注を行った際、児娩出
時の臍帯静脈血/母体動脈血濃度比は0.76であった²⁾。

③脊髄幹麻酔下帝王切開術において臍帯結紮後1μg/kgを10分間で静脈内投与後、0.7μg/kg/hで持続静注を閉腹まで行った際、投与終
了6時間後の母乳/母体静脈血濃度比は0.76で、24時間後は母乳から検出されなかった³⁾。

2) 適応

(1) 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静

脊髄幹麻酔下での帝王切開術や、妊娠中および産褥期に行われる手術時の鎮静、鎮痛

(2) 全身麻酔の補助(適応外使用)

全身麻酔下での帝王切開術や、妊娠中および産褥期に行われる全身麻酔手術時の補助(困難気道が予測される妊婦での意識下気管支フ
ァイバー挿管補助としての使用、意識下開頭術中の鎮静など)

(3) 集中治療における人工呼吸中および非挿管患者の鎮静、鎮痛

(4) 検査時の鎮静(適応外使用)

3) 用法

必要に応じて1.5~12μg/kg/hで10分間の初期負荷投与を行う。初期負荷投与の際は、循環動態変動、呼吸抑制に十分注意する。維持
投与速度は、0.2~0.7μg/kg/hを目安とする。

(1) 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静

①脊髄幹麻酔下における帝王切開術時の鎮静

児娩出後、必要に応じて投与を開始する(児との対面後が好ましい)。

(2) 全身麻酔の補助

①全身麻酔下帝王切開術における補助

初期負荷投与後、迅速導入を行い維持量を手術終了まで投与すると、麻酔導入時および術中の循環動態安定し、術後のオピオイド
必要量が減少した⁴⁾。

②全身麻酔下における妊娠中、産褥期に行われる手術時の補助

4) 注意点

(1) 血圧低下

大量出血などの循環血液量減少状態や交感神経緊張状態では、血圧低下の程度が強くなることもある。

(2) シバリング予防

帝王切開術時のシバリング予防効果を有する^{5,6)}。

(3) 脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔における局所麻酔薬への添加(適応外使用)

海外から多くの報告があるが、デクスメトミジンの髄腔内や硬膜外投与の安全性は確認されていない。

(4) 子宮収縮作用

デクスメトミジンはヒト妊娠子宮筋の収縮増強を認めるとの報告がある⁷⁾。

(5) 児への影響

①脂溶性が高く、胎盤移行性は高い⁸⁾。帝王切開術など短時間の暴露では児のApgarスコア、臍帯血ガスに影響はなかったとの報告が
ある^{4,9)}。

②デクスメトミジンはラットの発達脳において臨床用量ではアポトーシスは起こさず¹⁰⁾、また母ヒツジのイソフルラン暴露により誘
導された胎仔脳のアポトーシスを減少させたとの報告がある¹¹⁾。

③母乳への移行はわずかであるが³⁾、デクスメトミジン投与中の母乳育児の安全性を確認したデータはない¹²⁾。

5) 参考文献

- 1) Wang C, Liu S, Han C, et al: Effect and placental transfer of dexmedetomidine during caesarean section under epidural anaesthesia. *J Int Med Res*:2017;45:964-972
- 2) Yu M, Han C, Jiang X, et al: Effect and placental transfer of dexmedetomidine during caesarean section under general anaesthesia. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;117:204-208
- 3) Yoshimura M, Kunisawa T, Suno M, et al: Intravenous dexmedetomidine for cesarean delivery and its concentration in colostrum. *Int J Obstet Anesth* 2017;32:28-32
- 4) Eskandr AM, Metwally AA, Ahmed AEA, et al: Dexmedetomidine as a part of general anaesthesia for caesarean delivery in patients with pre-eclampsia. *Eur J Anaesthesiol* 2018;35:372-378
- 5) Sween LK, Xu S, Li C, et al: Low-dose intravenous dexmedetomidine reduces shivering following cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Int J Obstet Anesth*. 2020 Epub ahead of print
- 6) Lamontagne C, Lesage S, Villeneuve E: Intravenous dexmedetomidine for the treatment of shivering during Cesarean delivery under neuraxial anesthesia: a randomized-controlled trial. *Can J Anesth* 2019;66:762-771
- 7) Sia AT, Kwek K, Yeo GS, et al: The in vitro effects of clonidine and dexmedetomidine on human myometrium. *Int J Obstet Anesth* 2005;14:104-107
- 8) Zakowski MI, Geller A: The Placenta. In Chestnut DH, Wong WA, Tsen LC, et al eds.: *Chestnut's Obstetric Anesthesia* 6th ed. Elsevier, Philadelphia, 2020, pp56-76
- 9) El-Tahan MR, Mowafi HA, Al Sheikh IH, et al: Efficacy of dexmedetomidine in suppressing cardiovascular and hormonal responses to general anaesthesia for caesarean delivery: a dose-response study. *Int J Obstet Anesth* 2012;21:222-229
- 10) Liu JR, Yuki K, Baek C, et al: Dexmedetomidine-induced neuroapoptosis is dependent on its cumulative dose. *Anesth Analg* 2016;123:1008-1017 (動物実験)
- 11) Olutoye OA, Lazar DA, Akinkuotu AC, et al: Fetal surgery decreases anesthesia-induced neuroapoptosis in the mid-gestational fetal ovine brain. *Pediatr Surg Int* 2015;31:865-869 (動物実験)
- 12) National Institute of Health: Dexmedetomidine-Drugs and Lactation Database. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500886/> (2020年12月13日アクセス)

デスフルラン desflurane

●IV 吸入麻酔薬の「デスフルラン」の頁へ ●X 小児麻酔薬の「デスフルラン」の頁へ

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序 <u>「吸入麻酔薬」参照</u>	2
(2) 薬効	3
①麻酔作用	4
②子宮弛緩作用	5
(3) 薬物動態	6
デスフルランの胎盤に関するデータはないが、他の揮発性麻酔薬と同様に胎児に移行すると考えられる ¹⁾ 。	7
	8
2) 適応	9
(1) 帝王切開術の全身麻酔	10
(2) 妊娠中の非産科手術の全身麻酔	11
(3) EXIT (ex-utero intrapartum treatment), Open fetal surgery	12
高濃度デスフルランにより子宮弛緩させると同時に、胎盤血流の増加や胎児不動化も期待することができる ²⁾ 。	13
	14
3) 用法 <u>「吸入麻酔薬」参照</u>	15
	16
4) 注意点	17
(1) 子宮弛緩作用	18
①濃度依存性に子宮弛緩作用を持つ。分娩後のセボフルランとデスフルランの子宮収縮を比較した場合、0.5MAC では両者に違いはなかったものの、1.0MAC ではセボフルランに比較してデスフルランの方が、オキシトシンによる子宮収縮への影響は低かった ³⁾ 。	19
②EXITやOpen fetal surgeryにおいては子宮弛緩作用が利点となるが、児娩出後の子宮収縮の妨げとなり出血を増やす原因となりうる。	20
(2) 催奇性	21
デスフルランの催奇性を示唆するデータはない ¹⁾ 。	22
(3) 発達脳への影響	23
米国食品医薬品局(FDA)は3歳以下の幼児および妊娠第3期の妊婦に対する手術・処置に際し、繰り返し又は長時間麻酔薬・鎮静薬(デスフルランを含む)を使用することにより、児の脳発達に悪影響が及ぶ可能性があることを警告した。この潜在的なリスクを情報提供するために添付文書の改訂を勧告するとともに、小児と妊婦における全身麻酔薬・鎮静薬の使用が小児の脳の発達に与える影響をより明らかにするために調査を継続するとした ⁴⁾ 。それに対し、米国産婦産婦人科学会はこの警告は動物実験と小児研究に基づいており、妊婦に対する臨床的意義が不明であること、妊婦と胎児が全身麻酔薬・鎮静薬に対して脆弱となる可能性は極めて低いとの声明を出した ⁵⁾ 。	24
(4) 胎児心機能への影響	25
Open fetal surgeryにおいて高濃度デスフルラン(2.5MAC)投与によって胎児左室機能低下を認めた ⁶⁾ 。	26
(5) 帝王切開における児への影響	27
高濃度デスフルランの投与により娩出された児に抑制症状がみられる場合がある。セボフルラン1%とデスフルラン3%の児への影響は同程度であったと報告されている ⁷⁾ 。	28
(6) 母乳を通じた児への影響	29
母体麻酔後、セボフルランは呼気によって大部分が排出され、クリアランスが早いいため、麻酔中に使用してもその後の授乳には影響しないと考えられる ⁸⁾ 。	30
	31
	32
	33
	34
	35
	36
	37
	38
5) 参考文献	39
1) Briggs GG, Freeman RK: Drugs in pregnancy and lactation. 10th ed. Wolters Kluwer, Philadelphia 2015;371-2	40
2) 安藤雅恵, 坊垣昌彦, 玉井悠歩ら: 胎児の上顎体に対する気道確保のためにEXIT (ex-utero Intrapartum treatment)を施行した1症例. 麻酔 2016;65:835-838 (症例報告)	41
3) Yildiz K, Dogru K, Dalgic H. et al: Inhibitory effects of desflurane and sevoflurane on oxytocin-induced contractions of isolated pregnant human myometrium. Acta Anaesthesiol Scand 2005;49:1355-1359	42
4) U. S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women. 2016. Revised April 2017	43
5) http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm532356.htm .	44
6)	45
7)	46
8)	47

-
- 5) ACOG Clinical Advisory. FDA Warnings Regarding Use of General Anesthetics and Sedation Drugs in Young Children and Pregnant Women. 2016. Reaffirmed 2020. <https://www.acog.org/en/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2016/12/fda-warnings-general-anesthetics-sedation-drugs-young-children-pregnant-women>
- 6) Boat A, Mahmoud M, Michelfelder EC, et al. Supplementing desflurane with intravenous anesthesia reduces fetal cardiac dysfunction during open fetal surgery. *Paediatr Anaesth.* 2010;20:748-56.
- 7) Karaman S, Akercan F, Aldemir O, et al: The maternal and neonatal effects of the volatile anaesthetic agents desflurane and sevoflurane in caesarean section: a prospective, randomized clinical study. *J Int Med Res.* 2006;34:183-92.
- 8) Mitchell J, Jones W, Winkley E, et al: Guideline on anaesthesia and sedation in breastfeeding women 2020: Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia.* 2020;75:1482-93.
- 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

テトラカイン塩酸塩 tetracaine hydrochloride (別名:塩酸テトラカイン)

●V 局所麻酔薬の「テトラカイン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用 [「局所麻酔薬」参照](#)

2) 適応

局所麻酔薬中毒を起こしやすいため、脊髄くも膜下麻酔のみで用いられる。

産科領域では妊娠中の手術や処置などの脊髄くも膜下麻酔で用いられる。しかしプロピバカインより神経毒性が強い¹⁾ため、アミド型局所麻酔薬アレルギーなど特殊な場合に限られる。

3) 使用法

①帝王切開術0.5%程度の溶液として、8~15mg

4) 注意点

①妊婦は非妊娠女性に比べて、脊髄局所麻酔薬の必要量が少ないことが知られる。

②児への影響

脊髄くも膜下腔に投与される薬剤の用量は少ないため、胎盤移行性や乳汁移行性による児への害は考えにくい。しかし脊髄くも膜下麻酔による低血圧は子宮胎盤血流を減らすため、厳重な循環管理を要する。

5) 参考文献

1) Hodgson PS, Neal JM, Pollock JE et al. The neurotoxicity of drugs intrathecally. Anesth Analg 1999;88:797-809 (動物実験)

トラネキサム酸 tranexamic acid

●XII その他の「トラネキサム酸」の頁へ

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序 <u>「その他」参照</u>	2
(2) 薬効	3
産後の出血量を減少する。産後出血症例において3時間以内にトラネキサム酸を投与したところ、産後出血による死亡率が減少した ¹⁾ 。	4
帝王切開術開始前にトラネキサム酸を投与すると、産後の出血量、輸血、子宮収縮薬の追加投与が減少することが報告されている ^{2,3)} 。	5
経膣分娩直後にトラネキサム酸1gを投与すると500mL以上の産後出血が減少した ^{4,5)} 。	6
(3) 薬物動態	7
トラネキサム酸は胎盤を通過する。母乳にも移行する ⁶⁾ 。	8
2) 適応	10
(1) 産後出血に対する使用 ⁷⁻¹³⁾	11
(2) 帝王切開における術中術後の出血に対する予防的投与(適応外使用)	12
(3) 経膣分娩後出血に対する予防的投与(適応外使用)	13
3) 使用法	15
(1) 産後出血に対する治療	16
発症後なるべく早期に1gを投与する ^{1,7,9,12,13)} 。出血が持続する場合に追加投与を検討する ^{7,13)} 。	17
(2) 帝王切開術中術後出血予防目的	18
手術開始10～20分前に1gを投与する ^{2,3)} 。	19
(3) 経膣分娩後出血予防目的	20
分娩後10分以内に1gをゆっくり投与(30～60秒かけて)する ^{4,5)} 。	21
4) 注意点	23
(1) 妊婦	24
胎児や新生児における副作用の報告はない。動物でのデータは低リスクである ⁶⁾ 。	25
(2) 授乳婦	26
概ね授乳可能と推測される ⁶⁾ 。	27
5) 参考文献	29
1) WOMAN Trial Collaborations. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> 2017; 27: 2105-16	30
2) Franchini M, Mengoli C, Cruciani M, et al; Safety and efficacy of tranexamic acid for prevention of obstetric haemorrhage: an updated systematic review and meta-analysis. <i>Blood Transfus</i> 2018;16:329-37	33
3) Wang Y, Liu S, He L; Prophylactic use of tranexamic acid reduces blood loss and transfusion requirements in patients undergoing cesarean section: A meta-analysis. <i>J Obstet Gynaecol Res</i> 2019;45:1562-75	35
4) Saccone G, Corte LD, D' Alessandro P, et al; Prophylactic use of tranexamic acid after vaginal delivery reduces the risk of primary postpartum hemorrhage. <i>J Matern Fetal Neonatal Med</i> 2020;33:3368-76	37
5) Sentilhes L, Winer N, Azria E, et al; Tranexamic acid for the prevention of blood loss after vaginal delivery. <i>N Engl J Med</i> 2018;379:731-742	39
6) Gerald G. Briggs: <i>Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk</i> , Eleventh edition, Wolters Kluwer, Philadelphia, 2017, p 1453	41
7) 日本産婦人科学会, 日本産婦人科医会, 日本周産期・新生児医学会, 他 産科危機的出血への対応指針2022	43
8) 宮田茂樹, 板倉敦夫, 上田裕一, 他: 大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドライン <i>Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy</i> 2019;65:21-92	44
9) Prevention and Management Postpartum Haemorrhage: Green-top Guideline No.52. <i>BJOG</i> 2017;124:e106-e149	46
10) Committee on Practice Bulletins Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. <i>Obstet Gynecol</i>	47

2017;130:e168-e186	1
11) Patient Blood Management Guidelines: Module 5 Obstetrics and Maternity. 2015.	2
12) Collins P, Abdul-Kadir R, Thachil J, et al: Management of coagulopathy associated with postpartum hemorrhage: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2016;14:205-10	3 4
13) Manuel M, Jacob S, Anne-Sophie D, et al: Patient blood management in obstetrics: prevention and treatment of postpartum haemorrhage. A NATA consensus statement. Blood Transfuse 2019;17:112-36	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

ドロペリドール droperidol

●III 静脈関連薬の「ドロペリドール」の頁へ

●X 小児麻酔薬の「ドロペリドール」の頁へ ●XII その他の「ドロペリドール」の頁へ

1) 薬理作用	「その他」	「静脈関連薬」	参照	1
2) 適応				2
	(1) 嘔気、嘔吐の予防と治療(保険適応外)			3
	(2) 掻痒の予防と治療(保険適応外)			4
	(3) 麻酔の導入や維持の補助			5
3) 使用法				6
	(1) 制吐薬として			7
	①0.5～2.5mgを静注または筋注する。脊髄幹膜下モルヒネの投与を受ける患者を含め、帝王切開症例において0.5～1.25mgの静脈投与は、周術期の嘔気や嘔吐を予防する効果が認められる ¹⁾ 。			8
	②帝王切開術において、ドロペリドールにデキサメタゾン4～8mgを併用すると制吐効果が高められたという報告がある ²⁾ 。			9
	③1日2.5mg以下を硬膜外持続投与する。(硬膜外投与法は添付文書には記載なし)			10
	(2) 掻痒の対処として			11
	脊髄幹モルヒネ投与後の帝王切開症例において、1.25～2.5mgの静脈投与 ^{3,4)} 、または1.25～5mgの硬膜外投与 ⁵⁾ に予防効果が報告されている。			12
4) 注意点				13
	(1) 胎児への影響			14
	ドロペリドールは分子量が小さく、胎盤を通過しやすい ⁶⁾ 。データは限られるが大きな胎児形態異常をもたらすことはないと考えられている。妊娠終期に高用量で用いると、娩出された児に神経遮断作用をもたらす可能性がある ⁷⁾ 。			15
	(2) 母乳を介した影響			16
	乳汁中への移行が推測されるが、移行率のデータはない。授乳婦への単回投与あるいは手術中など短期間の投与では児への影響は考えにくい。繰り返し投与する場合には、児が傾眠傾向になっていないかの監視を要する ⁸⁾ 。			17
5) 参考文献				18
	1) Griffiths JD, Gyte GML, Paranjothy S et al: Interventions for preventing nausea and vomiting in women undergoing regional anaesthesia for caesarean section. Cochrane Database Syst Rev 2012;CD007579			19
	2) Ji Wu, Lo Y, Chia YY, et al. Prevention of postoperative nausea and vomiting after intrathecal morphine for Cesarean section: a randomized comparison of dexamethasone, droperidol, and a combination. Int J Obstet Anesth 2007;16:122-7			20
	3) Horta ML, Horta BL. Inhibition of epidural morphine-induced pruritus by intravenous droperidol. Reg Anesth 1993;18:118-20			21
	4) Horta Study of the prophylactic effect of droperidol, aliapride, propofol and promethazine on spinal morphine-induced pruritus. Br J Anaesth 2006;96:796-800			22
	5) The inhibition of epidural morphine-induced pruritus by epidural droperidol. Anesth Analg 2000;90:638-41			23
	6) Briggs GG, Freeman RK, Towers CV, et al: Drugs in pregnancy and lactation. 11th ed. 2017			24
	7) Australian Government, Department of Health: Prescribing Medicines in Pregnancy Database. Prescribing medicines in pregnancy database Therapeutic Goods Administration (TGA) (2020年11月30日アクセス)			25
	8) National Institute of Health: Drugs and Lactation Database. Droperidol Droperidol - Drugs and Lactation Database (LactMed) - NCBI Bookshelf (nih.gov)			26
				27
				28
				29
				30
				31
				32
				33
				34
				35
				36
				37
				38
				39
				40
				41
				42
				43
				44
				45
				46
				47

ニカルジピン塩酸塩 nicardipine hydrochloride

(別名:塩酸ニカルジピン)

●Ⅷ 循環作動薬の「ニカルジピン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 「循環作動薬」参照

(2) 薬効

① 血圧降下作用

② 子宮弛緩作用

(3) 薬物動態

① 妊娠高血圧症候群妊婦にニカルジピンを60mg経口投与すると、2時間後に母体血漿濃度は9.2ng/mlとピークに達し、6時間後には1ng/ml以下に減少した。静脈内投与では2mg/hで母体血漿濃度は53.4ng/ml、4mg/hで62.7ng/mlの定常状態に達した¹⁾。② 重症妊娠高血圧症候群妊婦にニカルジピン1~7mg/h持続静注したところ、児娩出時の臍帯静脈血/母体血漿濃度比は平均0.17(0.023-0.22)であった²⁾。③ 妊娠高血圧症候群妊婦の産後血圧コントロールに対しニカルジピン持続静注を行ったところ、母乳/母体血漿濃度比は0.06~0.30であった³⁾。

2) 適応

(1) 重症妊娠高血圧症候群に伴う高血圧

(2) 切迫早産における子宮収縮抑制(適応外使用)

海外から使用報告があるが、ニフェジピンに比べてデータが乏しい⁴⁾。

3) 用法

(1) 高血圧緊急症

10~30μg/kgを静注する。

(2) 妊娠高血圧症候群に伴う高血圧

血圧をモニタリングしながら0.5~6μg/kg/minの範囲で持続静注する⁵⁾。児の状態にも留意し胎児心拍数モニタリングも行おう。降圧目標は160/110mmHg未満、拡張期血圧が90mmHgを下回らない、平均血圧で20%以上下げないこととする⁵⁾。ただし重症妊娠高血圧症候群の至適降圧レベルは収縮期血圧150~160mmHg、拡張期血圧は100~110mmHgとする⁵⁾。

4) 注意点

(1) 分子量480でありヒト胎盤を通過するが、その量は少ない。ニカルジピンの胎児への移行による影響は小さいと思われる²⁾。(2) 重症妊娠高血圧症候群妊婦に投与した場合、子宮胎盤血流は保たれる⁶⁾。長期、大量投与によっても胎児や新生児の有害事象を認めなかった⁷⁾。(3) 母乳への移行量は比較的少ないため、乳児への悪影響は考えにくい⁸⁾。(4) 子宮収縮抑制の目的で投与した場合に、母体の肺水腫が報告されている⁹⁾。

5) 参考文献

- 1) Carbonne B, Jannet D, Touboul C, et al: Nicardipine treatment of hypertension during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;81:908-914
- 2) Bartels P, Hanff L, Mathot R, et al: Nicardipine in pre-eclamptic patients: placental transfer and disposition in breast milk. *BJOG* 2007;114:230-233
- 3) Matsumura H, Takagi K, Seki H, et al: Placental transfer of intravenous nicardipine and disposition into breast milk during the control of hypertension in women with pre-eclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2014;33:93-101
- 4) Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DNM, et al: Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD002255
- 5) 日本妊娠高血圧学会編集:妊娠高血圧症候群の診療指針2015. メジカルビュー社,2015, pp94-101
- 6) Cornette J, Buijs EA, Duvekot JJ, et al: Hemodynamic effects of intravenous nicardipine in severely pre-eclamptic women with a hypertensive crisis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:89-95
- 7) Seki H, Takeda S, Kinoshita K: Long-term treatment with nicardipine for severe pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;76:135-141
- 8) National Institute of Health: Nicardipine-Drugs and Lactation Database. Nicardipine- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501279/>

(2020年12月10日アクセス)

- 9) Melis M, Cupelli A, Sottosanti L, et al: Off-label use of nicardipine as tocolytic and acute pulmonary oedema: a post-marketing analysis of adverse drug reaction reports in EudraVigilance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;24:1220-1224

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

ニトログリセリン nitroglycerin

●VIII 循環作動薬の「ニトログリセリン」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 「循環作動薬」参照

(2) 薬効

子宮筋弛緩

(3) 薬物動態

①帝王切開術を受ける妊婦で子宮切開時にニトログリセリン0.25mgを静脈内投与したところ、1分後、5分後の母体血漿濃度はそれぞれ38、1.2ng/ml、1分後の臍帯静脈血漿濃度は0.09ng/mlであった¹⁾。

②経皮ニトログリセリン投与中、定常状態における胎児静脈血/母体静脈血濃度比(FV / MV比)は0.23未満であった²⁾。

2) 適応

子宮筋弛緩 注射薬(適応外使用であるが、分娩時の使用について保険診療上は認められる)

(1) 帝王切開術中の児娩出困難

早産や骨盤位など、胎児娩出の際に困難を生じる症例において、子宮筋弛緩作用によって娩出が容易となる場合がある^{3,4)}。

(2) 子宮内反に対する整復術

子宮内反の整復は、子宮が弛緩した状態のほうが容易であり、ニトログリセリンを用いた整復は、大量出血を伴う本症の治療に有用である⁵⁾。

(3) 胎盤用手剥離術

分娩後の遺残胎盤を用手剥離する場合に、子宮筋弛緩の目的でニトログリセリンを用いる場合がある⁶⁾。

(4) 過強陣痛

過強陣痛に伴う胎児遷延一過性徐脈など発症時に、胎児蘇生を目的に、子宮胎盤臍帯血流を維持するため緊急子宮筋弛緩として使用する。

(5) 外回転術、内回転術

骨盤位外回転術での使用について有用であったという報告がある⁷⁾。双胎第2子分娩時胎位異常に対する内回転術に有用であったという報告がある⁸⁾。

(6) 胎児手術

EXIT (Ex-utero Intrapartum Treatment)⁹⁾や胎児鏡下手術における子宮筋弛緩¹⁰⁾に有用である。

3) 使用法

注射薬

速効性で調節が容易である。子宮筋弛緩効果は、静注後約40秒で発現し、持続時間は1～2分である。

産科領域での使用に際しては、ニトログリセリン注射薬(0.5mg/mL)を生理食塩液等で5～10倍希釈し、あらかじめ0.05～0.1mg/mLに調製しておくで使用が容易である。

(1) 帝王切開術中の児娩出困難

児娩出に先立ち、初回投与量として0.05～0.2mgを静脈内投与する。投与後約40秒で子宮筋弛緩が得られる³⁾。弛緩作用が不十分であったり、さらに長時間の子宮筋弛緩を必要とする場合には追加投与として初回と同量もしくは半量を投与する。

(2) 子宮内反に対する整復術

子宮内反の整復に際し、静脈麻酔薬による鎮静・鎮痛処置と併用して、迅速な子宮筋弛緩を目的に、0.05～0.2mgを静脈内投与する。

(3) 胎盤用手剥離術

胎盤嵌頓に伴う胎盤用手剥離術施行時に、緊急子宮筋弛緩として0.05～0.2mgを静脈内投与する。

(4) 過強陣痛

過強陣痛に伴う胎児遷延一過性徐脈などの発生時に、胎児心拍数陣痛図をモニタリングしながら、緊急子宮筋弛緩として0.05～0.2mgを静脈内投与する。

(5) 外回転術、内回転術

胎児心拍数モニタリングしながら、回転術に先立ち、0.05～0.2mgを静脈内投与する、もしくは持続静脈内投与0.5～1μg/kg/minを行う。

(6) 胎児手術

子宮筋弛緩の必要に応じ0.05～0.2mgを静脈内投与する、もしくは持続投与0.5～1μg/kg/minを行う。

4) 注意点	1
(1) 容量血管(静脈)拡張作用による静脈還流量の低下とそれに伴う血圧低下に注意が必要である。	2
(2) 子宮内反や胎盤用手剥離時は大量出血を伴いやすい病態であり、低血圧など循環変動に特に注意が必要である。	3
(3) 吸入麻酔薬との併用では血圧低下作用が増強されることがあるので、本剤の投与用量調節が必要となる場合がある。	4
(4) 血圧低下に対しては、昇圧薬(フェニレフリン塩酸塩など)投与を行うほか、胎児娩出前の妊婦では子宮左方移動等の処置を行う。	5
(5) 児への影響	6
①胎児への移行	7
胎盤への移行は限られており影響は少ない ²⁾¹¹⁾ 。	8
②母乳への移行	9
ヒトにおける臨床使用での母乳移行の検討はない。分子量227であり乳汁への移行はあると思われる。	10
	11
5) 参考文献	12
1) David M, Walka MM, Schmid B, et al: Nitroglycerin application during cesarean delivery: Plasma levels fetal/maternal ratio of nitroglycerin and effects in newborns. Am J Obstet Gynecol 2000;182:955-961	13
2) Bustard MA, Ryan G, Seaward G, et al: Human maternal and fetal plasma glyceryl trinitrate concentrations. Am J Obstet Gynecol 2003;189:1777-1778	15
3) 石川源, 照井克生, 牧野真太郎, 他: 帝王切開術における母体へのニトログリセリン静脈内投与が娩出児に及ぼす影響. 日新生児会誌 2003;9:265	17
4) 筒井俊徳: 低出生体重児に対する全身麻酔下帝王切開時のニトログリセリンによる子宮弛緩. 麻酔 2005;54:282-286	19
5) Hostetler DR, Bosworth MF: Uterine inversion: a life-threatening obstetric emergency. J Am Board Fam Pract. 2000;13:120-123	20
6) Chedraui PA, Insuasti DF: Intravenous nitroglycerin in the management of retained placenta. Gynecol Obstet Invest 2003;56:61-64	21
7) Cluver C, Gyte GML, Sinclair M: Interventions for helping to turn term breech babies to head first presentation when using external cephalic version. Cochrane Database Syst Rev 2015: D000184	22
8) Dufour P, Vinatier D, Vanderstichèle S, et al: Intravenous nitroglycerin for intrapartum internal podalic version of the second non-vertex twin. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996;70:29-32	24
9) Lin EE, Moldenhauer JS, Tran KM, et al: Anesthetic management of 65 cases of Ex utero Intrapartum Therapy: A 13-year single-center experience. Anesth Analg 2016;123:411-417	26
10) Manrique S, Maiz N, Garcia I, et al: Maternal anaesthesia in open and fetoscopic surgery of foetal open spinal neural tube defects: A retrospective cohort study. Eur J Anaesthesiol 2019;36:175-184	28
11) Bootstaylor BS, Roman C, Parer JT, et al: Fetal and maternal hemodynamic and metabolic effects of maternal nitroglycerin infusions in sheep. Am J Obstet Gynecol 1997;176:644-650 (動物実験)	30
	31
	32
	33
	34
	35
	36
	37
	38
	39
	40
	41
	42
	43
	44
	45
	46
	47
	48
	49
	50
	51

ノルアドレナリン noradrenaline

(別名:ノルエピネフリン norepinephrine)

●Ⅷ 循環作動薬の「ノルアドレナリン」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 [「循環作動薬」参照](#)(2) 薬効 [「循環作動薬」参照](#)

(3) 薬物動態

ノルアドレナリンは胎盤を移行する¹⁾。

2) 適応

(1) 帝王切開術における脊髄幹麻酔による血圧低下の治療と予防

●帝王切開の脊髄くも膜下麻酔において低血圧予防の目的で投与したところ、フェニレフリンと比較して、心拍数と心拍出量は多く、末梢血管抵抗は少なかった。一回拍出量は同等であった²⁾。●以前は血管収縮作用の強い昇圧剤は子宮胎盤血流低下の懸念から慎重に投与されていた。しかし近年の研究では、帝王切開の低血圧治療に用いた時に、児の予後を改善する効果が認められ³⁾、安全性が確認されつつある。

(2) 妊婦の帝王切開術以外の麻酔における低血圧の治療

(3) 妊婦の敗血症

●輸液負荷にもかかわらず血圧低下、臓器灌流低下が持続する場合には、ノルアドレナリンが昇圧剤の第一選択薬である⁴⁾。

3) 用法

(1) 帝王切開術の脊髄くも膜下麻酔後の低血圧に対する予防的投与

帝王切開術においては脊髄くも膜下麻酔開始直後より2.5μg/minで持続投与を開始する。毎分の血圧測定により1.25～5.0μg/minに調節する⁵⁾。静注する場合は5～6μgを投与する⁶⁾。

(2) 帝王切開術の脊髄幹麻酔後の低血圧の治療

3.5～7μgを静注する(フェニレフリン50～100μgに相当すると考えられる)⁷⁾。

4) 注意点

(1) 添付文書には、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと〔子宮血管の収縮により、胎児が仮死状態となることがある〕と記載がある。しかし既述のとおり、近年の報告では、帝王切開時、母体敗血症におけるノルアドレナリンの有効性が示されている。

(2) 催奇性

動物実験では目、耳などの奇形、出血などが認められているが、ヒトでは催奇形性は報告されていない¹⁾。

(3) 帝王切開時の児への影響

臍帯動脈の酸塩基平衡に関して、ノルアドレナリンはフェニレフリンやエフェドリンと比較して、最も負の影響が少ない昇圧剤と報告された³⁾。帝王切開における血圧維持を目的としたノルアドレナリン投与時の臍帯動脈血のエピネフリン濃度、臍帯静脈血のノルエピネフリン濃度は、フェニレフリン投与に比べ低いという報告があり、胎児ストレスがノルアドレナリン群でより低い可能性を示唆している²⁾。

(4) 母乳を介した児への影響

授乳中のノルアドレナリン投与に関するデータはないが、経口摂取のバイオアベイラビリティが小さく、半減期も短いことから、児に影響することは考えにくい⁸⁾。

(5) 妊娠性高血圧症・妊娠高血圧腎症

昇圧薬の投与により異常高血圧症をきたすことがあるので、投与する場合は、昇圧反応をみながら少量投与する。

(6) 脊髄くも膜下麻酔の帝王切開術以外での使用

ノルアドレナリンの有効性が確認されているのは、脊髄くも膜下麻酔の帝王切開や敗血症である。いずれの場合も後負荷が大きく減少している状態である。その他の場合には、ノルアドレナリンにより子宮胎盤血流が低下する可能性にも留意する。

5) 参考文献

- 1) Briggs GG, Freeman RK, Towers CV, et al: Norepinephrine. Drugs in Pregnancy and Lactation. 12th ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2021
- 2) Ngan Kee WD, Lee SW, Ng FF, et al: Randomized double-blinded comparison of norepinephrine and phenylephrine for maintenance

- of blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2015;122:736-745 1
- 3) Singh PM, Singh NP, Reschke M, et al: Vasopressor drugs for the prevention and treatment of hypotension during neuraxial 2
anaesthesia for Caesarean delivery: a Bayesian network meta-analysis of fetal and maternal outcomes. *Br J Anaesth* 2020;124:e95-107 3
- 4) Plante LA, Pacheco LD, Louis JM: SMFM Consult Series #47: Sepsis during pregnancy and the puerperium. *Am J Obstet Gynecol* 4
2019;220:B2-10 5
- 5) Ngan Kee WD, Lee SW, Ng FF, et al: Prophylactic norepinephrine infusion for preventing hypotension during spinal anesthesia for 6
cesarean delivery. *Anesth Analg* 2018;126:1989-1994 7
- 6) Onwochei DN, Ngan Kee WD, Fung L, et al: Norepinephrine intermittent intravenous boluses to prevent hypotension during spinal 8
anesthesia for cesarean delivery: a sequential allocation dose-finding study. *Anesth Analg* 2017;125:212-218 9
- 7) Ngan Kee WD. A Random-allocation graded dose-response study of norepinephrine and phenylephrine for treating hypotension 10
during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology*. 2017;127:934-41 11
- 8) National institute of Health, Drugs and Lactation Database, Norepinephrine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501682/> (2022 12
年1月16日アクセス) 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

バルビツール酸 barbiturates
チオペンタールナトリウム thiopental sodium
チアミラルナトリウム thiamylal sodium

●III 静脈関連薬の「バルビツール酸」の頁へ ●X 小児麻酔薬の「バルビツール酸」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 [「静脈麻酔薬」参照](#)(2) 薬効 [「静脈麻酔薬」参照](#)(3) 薬物動態 [「静脈麻酔薬」参照](#)

(4) 胎盤通過性

チオペンタールやチアミラルは、高脂溶性でイオン化率が低いため、容易に胎盤を通過する。臍帯静脈/母体静脈血中濃度比は1である¹⁾。

2) 適応 (チオペンタールナトリウム, チアミラルナトリウム)

(1) (帝王切開あるいは妊娠中手術の)全身麻酔の導入

(2) 短時間全身麻酔の維持 (子宮内容除去術、採卵術など)

3) 使用法

(1) 産科領域における全身麻酔の導入

十分な前酸素化のあと、チオペンタールならば4~5mg/kgを静注する。スキサメトニウムまたはロクロニウムを併用して輪状軟骨圧迫を行いながら迅速導入し、気管挿管などの手段で気道確保・管理する。

(2) 産科における短時間全身麻酔の維持

短時間手術であれば全身麻酔の維持薬として使用することも可能である。導入量として3mg/kg程度を静注した後、患者の状態を確認しながら50~100mgを追加する。

4) 注意点

(1) 血管拡張による静脈血貯留や心筋収縮低下による心拍出量低下が、仰臥位低血圧症候群による循環抑制とあいまって、子宮胎盤血流減少を起こす可能性がある。体位の工夫、輸液負荷、昇圧薬の準備が必要である。

(2) 麻酔導入後、中枢性呼吸抑制が発生し無呼吸となることも多く、さらに妊婦は体重増加、口咽頭浮腫により気道確保困難である可能性が高く、慎重な気道術前評価、挿管困難時の対処計画と準備が必須である²⁾。

(3) 鎮痛効果はなく、むしろ低濃度では痛覚閾値を低下させるため、分娩時の鎮静や麻酔鎮痛(補助)薬としては不適當である。

(4) 催奇性

動物実験において催奇形性が報告されているが、ヒトの催奇性を示すデータはない³⁾。

(5) 母乳を介した児への影響

母乳への移行は少ない。チオペンタールによる麻酔後、覚醒すれば授乳を行うことが可能である。(ただし他の併用麻酔薬の影響を考慮の上)⁴⁾

5) 参考文献

- Morgan DJ, Blackman GL, Paull JD, et al: Pharmacokinetics and plasma binding of thiopental. II: Studies at cesarean section. *Anesthesiology*. 1981;54:474-80
- Farcon EI, Kim MH: Changing Mallampati score during labor. *Can J Anaesth* 1994;41:50-51
- Bauchat JR, Van de Velde M: Nonobstetric surgery during pregnancy. In: Chestnut DH, et al, eds. *Chestnut's Obstetric Anesthesia* 6th ed. Philadelphia, Elsevier 2020 pp.368-91
- Drugs and Lactation Database: Thiopental. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501301/> (2022年1月16日アクセス)

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

●Ⅶ 循環作動薬の「ヒドララジン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用	「循環作動薬」参照	1
2) 適応		2
	(1) 妊娠に関連した高血圧(経口剤のみ保険適応)	3
	ニフェジピン、ラベタロールと比較したメタアナリシスでは必ずしも優位性はない ¹⁾ 。	4
	(2) 高血圧緊急症	5
	収縮期血圧180mmHg以上あるいは拡張期血圧120mmHg以上、子癇、高血圧性脳症等(注射剤のみ保険適応)	6
	ニカルジピンと比較して優位性はない ²⁾ 。	7
3) 用法(注射剤のみ記す)		8
	(1) 高血圧緊急症	9
	①2～5mgを数分かけて静注する20～30分後に最大の効果が見られる。血圧下降が不十分なときには30～40分毎に5～10mgを追加投与する。コントロールされたら必要に応じて3時間後に投与する。20mgで血圧のコントロール困難な場合は、ニカルジピンやニトログリセリンに切り替えるか、0.5～10mg/hrで持続静注を行う。降圧の目標は、収縮期血圧140～150mmHg、拡張期血圧90～100mmHgとし、平均動脈圧の低下は20%以内にとどめ、急激な血圧低下を避ける ³⁾ 。	10
4) 注意点		11
	(1) 日本においても海外においても妊婦や褥婦に広く用いられてきた経験から、妊産褥婦に安全に用いることができると考えられる薬剤である ⁴⁾ 。	12
	(2) 母体に投与されたヒドララジンは胎児に移行するが、ヒトでの明らかな催奇性はない ⁴⁾ 。	13
	(3) 妊娠第三三半期に静脈投与をした場合に、胎児不整脈や胎児機能不全が見られる場合がある ⁴⁾ 。胎児モニタリングを行う。	14
	(4) 添付文書上には、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と記載されている。しかし母乳への移行量は限られ、授乳婦における使用は容認される ⁵⁾ 。児に影響が起きた報告はない ⁴⁾ 。	15
	(5) 静脈投与時の作用発現までの時間が長いいため、過量投与による低血圧になりやすい。	16
	(6) 子宮筋の弛緩作用はない。	17
	(7) 血管拡張作用が頭蓋内圧亢進をもたらす可能性があるため、頭蓋内出血が疑われる場合には使用しない。	18
5) 参考文献		19
	1) Magee LA, Cham C, Waterman EJ, et al: Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. BMJ 2003;327:955-960	20
	2) Duely L, Henderson-Smart DJ, Meher S: Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2006;CD001449	21
	3) 日本妊娠高血圧学会：妊娠高血圧症候群の診療指針2015;97-101	22
	4) Briggs GG, Freeman RK, Towers CV, et al: Drugs in pregnancy and lactation. 11th ed. 2017:689-90	23
	5) National Institute of Health: Hydralazine-Drugs and Lactation Database. Hydralazine - Drugs and Lactation Database (LactMed) - NCBI Bookshelf (nih.gov) (2020年11月26日アクセス)	24
	6) Hale TW. Medications and mothers' milk. Springer, New York 2019, pp 88-9	25
	7) Australian Government, Department of Health: Prescribing Medicines in Pregnancy Database. Prescribing medicines in pregnancy database Therapeutic Goods Administration (TGA) (2020年11月26日アクセス)	26
		27
		28
		29
		30
		31
		32
		33
		34
		35
		36
		37
		38
		39
		40
		41
		42
		43
		44
		45
		46
		47

フェニレフリン塩酸塩 phenylephrine hydrochloride

(別名:塩酸フェニレフリン)

●VIII 循環作動薬の「フェニレフリン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 [「循環作動薬」参照](#)

(2) 薬効 [「循環作動薬」参照](#)

(3) 薬物動態

臍帯静脈/母体動脈血漿中濃度比(UV/MA 比)は 0.17と報告されている¹⁾。

2) 適応

(1) 帝王切開術における脊髄幹麻酔による血圧低下の予防と治療

脊髄幹麻酔下の帝王切開術での昇圧薬として第一選択薬である。帝王切開術における脊髄くも下麻酔後の低血圧は、前負荷減少よりも後負荷減少の影響が大きく心拍出量は増加しており²⁾、後負荷減少を是正するためには α 受容体作動薬の投与が望ましいと考えられるためである³⁾。

(2) 妊婦の帝王切開術以外の麻酔における低血圧の治療

3) 使用法

(1) 帝王切開術の脊髄くも膜下麻酔後の低血圧に対する予防的投与

帝王切開術においては脊髄くも膜下麻酔開始直後より25～50 μ g/minで持続静脈投与を開始する³⁾。ボラス投与の場合は、50～100 μ gを静注する³⁾。持続投与の方がボラス投与よりも低血圧予防効果が高いことが報告されている⁴⁾。

(2) 帝王切開術の脊髄幹麻酔後の低血圧の治療

50～100 μ g程度を静注する。

4) 注意点

(1) 催奇性

動物実験では目、耳などの軽微な奇形は認められているが、ヒトでの催奇形性は報告されていない⁵⁾。

(2) 帝王切開時の児への影響

予定帝王切開術でのエフェドリンとフェニレフリンの比較では、血圧管理、児のアプガースコアに差はなかったが、フェニレフリン群の臍帯動脈pHは有意に高い^{1,6)}。児の酸塩基平衡についてフェニレフリンはエフェドリンより優れたが、ノルアドレナリンよりは劣った⁶⁾。

(3) 母乳を介した児への影響

授乳婦への投与のデータはない。経口摂取のバイオアベイラビリティは40%である⁵⁾。

(4) 脊髄くも膜下麻酔の帝王切開術以外での使用

フェニレフリンの積極的投与の安全性が確認されているのは、脊髄くも膜下麻酔の帝王切開である。麻酔により後負荷が大きく減少し、心拍出量が増加している状況での投与である。その他の場合には、フェニレフリンにより子宮胎盤血流が低下する可能性にも留意する⁷⁾。

(5) 妊娠性高血圧症・妊娠高血圧腎症

①昇圧薬の投与により異常高血圧症をきたすことがあるので、投与する場合は、昇圧反応をみながら少量投与する。

②妊娠高血圧症候群の妊婦は正常妊婦よりも胎盤血流が減少しているが、フェニレフリン投与は臍帯動脈pHの低下とは関連しない⁸⁾。

5) 参考文献

- 1) Ngan Kee DW, Khaw KS, Perpetua E Tan, et al: Placental transfer and fetal metabolic effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2009;111:506-12
- 2) Dyer RA, Reed AR, van Dyk D, et al: Hemodynamic effects of ephedrine, phenylephrine, and the coadministration of phenylephrine with oxytocin during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesiology* 2009;111:753-765
- 3) Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, et al: International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 2018;73:71-92
- 4) Hasanin A, Habib S, Abdelwahab Y, et al: Variable versus fixed-rate infusion of phenylephrine during cesarean delivery: a randomized controlled trial. *BMC anesthesiology*. 2019 11 03;19(1):197
- 5) Briggs GG, Freeman RK, Towers CV, et al: Phenylephrine. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 12th ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2021
- 6) Singh PM, Singh NP, Reschke M, et al: Vasopressor drugs for the prevention and treatment of hypotension during neuraxial

anaesthesia for Caesarean delivery: a Bayesian network meta-analysis of fetal and maternal outcomes. Br J Anaesth 2020;124:e95-e107	1
	2
7) Ralston DH, Shnider SM, DeLorimier AA: Effects of equipotent ephedrine, metaraminol, mephentermine, and methoxamine on uterine blood flow in the pregnant ewe. Anesthesiology. 1974;40:354-70 (動物実験)	3
	4
8) Kaneko T, Kariya N, Hirose M: Association between intraoperative phenylephrine administration and umbilical artery pH in women with hypertensive disorders of pregnancy: a retrospective cohort study. J Anesthesia. 2018 12;32:893-900	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

フェンタニルクエン酸塩 fentanyl citrate (別名:クエン酸フェンタニル)

●II 鎮痛薬・拮抗薬の「フェンタニルクエン酸塩」の頁へ ●X 小児麻酔薬の「フェンタニルクエン酸塩」の頁へ

●XI ペインの「フェンタニルクエン酸塩 (貼付剤・バツカル錠・舌下錠を含む)」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 [「鎮痛薬・拮抗薬」参照](#)

(2) 薬効 [「鎮痛薬・拮抗薬」参照](#)

(3) 薬物動態

- ① 経静脈的自己調節鎮痛法による無痛分娩において、313±172分間に852±552μgが投与され、児娩出時の母体血濃度は0.1~1.9ng/mL、臍帯静脈血濃度は0.12~1.19ng/mLであった。最後のフェンタニル投与から児娩出までの時間は、39±22分であった¹⁾。
- ② 硬膜外無痛分娩において、20万倍アドレナリン入り局所麻酔薬とともにフェンタニル100μgを硬膜外投与したところ、児娩出時の母体血濃度は0.31(0.28-0.32)(中央値(四分位範囲))ng/mL、胎児血濃度は0.25(0.19-0.51)ng/mLであった。硬膜外投与から児娩出まではおよそ28.5(25.8-32.3)分であった²⁾。
- ③ 硬膜外無痛分娩において、局所麻酔薬とともにフェンタニルを20μg/hrで硬膜外投与したところ、臍帯静脈血濃度は0.16±0.09ng/mL、臍帯静脈血/母体静脈血濃度比は0.94であった³⁾。
- ④ 分娩中にフェンタニル50~400μgを静注した際、分娩後4時間および24時間の母乳中の濃度は0.15ng/mL以下であった⁴⁾。
- ⑤ 産後6~15週に全身麻酔を受けた褥婦において、フェンタニル100μg静注後24時間の母乳への移行率は0.033%であった⁵⁾。

2) 適応

- (1) 局所麻酔における鎮痛効果増強
- (2) 術後鎮痛
- (3) 全身麻酔における鎮痛
- (4) 胎児の検査や手術の麻酔

3) 用法

(1) 帝王切開

① 脊髄くも膜下麻酔

局所麻酔薬に10~25μgを添加する。作用時間延長と嘔気予防の効果が期待できる⁶⁾。

② 硬膜外麻酔

局所麻酔薬に50~100μgを添加すると、鎮痛効果が増強される⁷⁾。

③ 全身麻酔の鎮痛薬

妊娠高血圧症候群における血圧上昇を予防する目的などで、麻酔導入薬として100~200μgを静注する場合がある。

④ 術後の持続硬膜外鎮痛

局所麻酔薬に添加する。フェンタニルの投与量は10~15μg/hr程度である。帝王切開術後は創痛に加えて子宮収縮痛があるため、フェンタニルの添加は効果的である。

⑤ 術後の経静脈鎮痛

multimodal analgesiaのひとつとして、フェンタニルをNSAIDsやアセトアミノフェンと併用する。経静脈的患者自己調節鎮痛法で、25μg/hr程度の持続投与と、25μg程度のボラス投与(ロックアウト時間10分程度)で用いられることが多い。

(2) 無痛分娩

① 脊髄くも膜下硬膜外併用鎮痛

導入時に単独で、または低用量の局所麻酔薬と併用し、フェンタニル20~30μg程度を脊髄くも膜下投与する。その後の維持鎮痛として、低濃度局所麻酔薬と混合したフェンタニル2μg/mL程度の薬液を、10mL/hr程度で硬膜外に投与する。

② 硬膜外鎮痛

初期投与量として50~100μgを局所麻酔薬と併用することがある。その後の維持鎮痛薬として、低濃度局所麻酔薬と混合したフェンタニル2μg/mL程度の薬液を、10mL/hr程度で硬膜外投与する。

③ 何らかの理由で脊髄幹麻酔による無痛分娩が選択されないときに、フェンタニル静注による鎮痛を行う。経静脈的自己管理鎮痛法にて、ボラス投与10~25μg、ロックアウト時間5~10分で管理されることが多い。静脈投与は脊髄幹鎮痛に比べて、母児の中枢神経抑制、呼吸抑制をもたらしやすく、鎮痛効果も劣る。

(3) 胎児処置の麻酔 (経皮的胎児胸腔穿刺、ex-utero intrapartum treatment: EXITなど)

① 母体の鎮痛および胎児への薬剤の移行を期待し、母体に静注する。その用量は検査や手術内容や施設方針により異なる。例えば母体の経皮的に行われる胎児胸腔穿刺などの低侵襲の処置では、低用量の鎮静薬とともにフェンタニル100μg程度が投与される。

②胎児に直接筋注あるいは静注する。例えばEXITでは、子宮切開後に直視下に臍帯静脈投与や胎児筋注が行われる場合がある。胎児鏡下バルーン気管閉塞術では、母体の経皮的に胎児筋注が行われる。筋注の際には10～20 μg/kg程度が投与される。筋弛緩薬やアトロピンと共に投与されることが多い。

(4) 子宮内容除去術の麻酔

プロポフォールなどの鎮静薬とともにフェンタニル100～200μg程度を静注する。

(5) 生殖補助医療における超音波ガイド下の経膈的採卵術

プロポフォールなどの鎮静薬とともにフェンタニル50～100μg程度を静注する。

4) 注意点

- ①妊娠初期に医療目的でオピオイド投与を受けた女性で先天性異常(心疾患、腹壁破裂、二分脊椎など)のリスクが増加した。調査対象のオピオイドの中には、フェンタニルも含まれている⁸⁾。
- ②フェンタニルの静脈投与後には、胎児の呼吸様運動低下や胎児心拍数の軽度減少や基線細変動の減少が観察されることがある⁹⁾。
- ③硬膜外無痛分娩の用量では、通常、新生児に神経学的抑制や呼吸抑制はみられない^{10,11)}。一方フェンタニルの静脈投与による無痛分娩の場合には、娩出された児の神経学的抑制や呼吸抑制があることを想定した準備を要する。
- ④全身麻酔で投与された後は、母体が十分に覚醒していれば授乳をはじめてよい。内視鏡検査などの短時間処置での投与後に、授乳開始まで待ったり、母乳を廃棄する必要はない¹⁰⁾。
- ⑤添付文書には、母乳への移行が報告されるため、フェンタニル投与を受けている褥婦では授乳を避けると記載されている。しかし帝王切開術後鎮痛の目的で、硬膜外や静脈にフェンタニルが短期間投与される場合、新生児が経口摂取するフェンタニル量は少なく、また経口バイオアベイラビリティも35%程度であり、悪影響は及ぼしにくい。ただし、非オピオイド鎮痛薬を併用してオピオイド用量を減らし、2～3日間の投与に限る¹⁰⁾。児のフェンタニルによる影響には、傾眠傾向、哺乳不良、筋緊張低下などがある¹⁰⁾。

5) 参考文献

- 1) Morley-Forster PK, Reid DW, Vandenberghe H: A comparison of patient-controlled analgesia fentanyl and alfentanil for labour analgesia. *Can J Anaesth* 2000;47:113-9
- 2) Moises EC, de Barros Duarte L, de Carvalho Cavalli R, et al: Pharmacokinetics and transplacental distribution of fentanyl in epidural anesthesia for normal pregnant women. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:517-22
- 3) Bader AM, Fragneto R, Terui K, et al: Maternal and neonatal fentanyl and bupivacaine concentrations after epidural infusion during labor. *Anesth Analg* 1995;81:829-32
- 4) Leuschen MP, Wolf LJ, Rayburn WF: Fentanyl excretion in breast milk. *Clin Pharm* 1990;9:336-7
- 5) Nitsun M, Szokol JW, Saleh HJ, et al: Pharmacokinetics of midazolam, propofol, and fentanyl transfer to human breast milk. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:549-57
- 6) 小原瑞木, 澤村成史, 佐藤義明, 他: 帝王切開に対する脊髄クモ膜下麻酔におけるフェンタニル添加の有効性. *麻酔* 2003;52:378-82
- 7) Halonen PM, Paatero H, Hovorka J, et al: Comparison of two fentanyl doses to improve epidural anaesthesia with 0.5% bupivacaine for caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:774-9
- 8) Broussard CS, Rasmussen SA, Reefhuis J, et al: Maternal treatment with opioid analgesics and risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:314.e1-11
- 9) Smith CV, Rayburn WF, Allen KV, et al: Influence of intravenous fentanyl on fetal biophysical parameters during labor. *J Matern Fetal Med* 1996;5:89-92
- 10) National institute of Health, Drugs and Lactation Database, Fentanyl. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501222/> (2020年12月7日アクセス)
- 11) Porter J, Bonello E, Reynolds F: Effect of epidural fentanyl on neonatal respiration. *Anesthesiology* 1998;89:79-85

ブピバカイン塩酸塩水和物 bupivacaine hydrochloride hydrate

(別名:塩酸ブピバカイン)

●V 局所麻酔薬の「ブピバカイン塩酸塩水和物」の頁へ

●X 小児麻酔薬の「ブピバカイン塩酸塩水和物」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 [「局所麻酔薬」参照](#)(2) 薬効 [「局所麻酔薬」参照](#)

(3) 薬物動態

①帝王切開術において0.5%ブピバカインを30mL硬膜外投与した際の、母体静脈血の最高濃度は1.1 μ g/mL²⁾、臍帯動脈血濃度は0.2 μ g/mLであった¹⁾。

②臍帯静脈血/母体静脈血濃度比(UV/MV比)は0.2~0.4である^{2,3,4)}。ただし胎児のブピバカイン蛋白結合率は、母体に比べて低い。非結合ブピバカインのUV/MV比は0.69と報告されている²⁾。

③胎児血pHが下がると、母体から胎児への移行率は増加する⁵⁾。

④帝王切開術において、0.5%ブピバカイン約16mLを硬膜外投与した後の母乳/母体静脈血濃度比は、0.37であった⁶⁾。

⑤最小局所麻酔薬濃度(minimum local anesthetic concentration: MLAC)

無痛分娩の分娩第1期(子宮口開大が5cm以下)の妊婦のうち50%で有効なブピバカインの最小局所麻酔薬濃度は0.065%だった⁷⁾。

2) 適応

(1) 帝王切開術の脊髄幹麻酔・鎮痛

(2) 無痛分娩における脊髄幹鎮痛(適応外使用)

(3) 頸管縫縮術における脊髄くも膜下麻酔

(4) その他の妊娠中、産褥期に行われる手術の脊髄幹麻酔・鎮痛、末梢神経ブロック

3) 使用法

(1) 帝王切開術

①脊髄くも膜下麻酔

0.5%高比重または等比重ブピバカイン1.5~3mLを用いる⁸⁾。10~20 μ gのフェンタニル添加時や硬膜外麻酔併用時には減量されることが一般的である。高比重のほうが低比重に比べて、手術に必要な神経遮断を得るまでの時間が短い⁹⁾。

②硬膜外麻酔

腰椎に留置されたカテーテルより、0.5%ブピバカイン15~25mLを少量分割投与する⁸⁾。50~100 μ gのフェンタニルが添加されることがある。

(2) 無痛分娩

①硬膜外鎮痛

0.0625~0.2%のブピバカイン10mL程度を少量分割投与する。フェンタニル50~100 μ gを添加することもある。フェンタニル(2 μ g/mL程度)を添加した0.1%程度のブピバカインを、1時間あたり10mL程度投与する¹⁰⁾。疼痛の程度により0.0625%~0.25%ブピバカインを追加投与する。

②脊髄くも膜下硬膜外併用鎮痛

ブピバカイン1.25~2.5mgを脊髄くも膜下に投与する。フェンタニル15~25 μ gを添加することが多い。その後維持投与として、フェンタニル(2 μ g/mL程度)を添加した0.1%程度のブピバカインを1時間あたり10mL程度、硬膜外投与する¹⁰⁾。疼痛の程度により0.0625%~0.25%ブピバカインを5~10mL程度、硬膜外腔に追加投与する。

(3) 頸管縫縮術

脊髄くも膜下麻酔で管理することが一般的で、ブピバカインを1.5~2 mL程度にフェンタニルを添加する。

4) 注意点

(1) 低血圧

脊髄幹麻酔は交感神経遮断から血圧低下をきたす。特に妊婦は増大した妊娠子宮により仰臥位低血圧症候群をきたし、低血圧となりやすい。母体低血圧は子宮胎盤血流減少を招いて児の状態を悪化させる危険性があるため、最大限の予防・治療をする必要がある。晶質液や膠質液の急速輸液、子宮左方移動、昇圧薬(フェニレフリン、エフェドリンなど)にて予防・治療する¹¹⁾。

(2) 母体の局所麻酔薬に対する感受性

妊婦は非妊娠女性に比べて、脊髄幹局所麻酔薬の必要量が少ないことが知られる。

(3) 局所麻酔薬中毒

硬膜外麻酔による帝王切開の麻酔や末梢神経ブロックにおける投与量が多いため、局所麻酔薬中毒に注意する。局所麻酔薬中毒の予防や治療については局所麻酔薬「ブピバカイン塩酸塩水和物」の項を参照のこと。妊婦におけるブピバカインの心筋毒性が、非妊娠女性に比べて高いかどうかは明らかではない¹²⁾。

(4) 児への影響

- ①胎盤移行性や母乳移行性は比較的lowく、薬剤自体の悪影響は考えにくいため、安全性の確立された薬剤である¹³⁻¹⁵⁾。しかし胎児や新生児ではα1-酸性糖蛋白が少ないために薬理学活性を有する蛋白非結合型ブピバカインの比率が母体より高いため、局所麻酔薬の影響が強くあらわれる可能性がある。
- ②脊髄幹麻酔による低血圧は子宮胎盤血流を減らしうる。

5) 参考文献

- 1) Bader AM, Tsen LC, Camann WR, et al: Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of 0.5% epidural levobupivacaine versus bupivacaine for cesarean delivery. *Anesthesiology* 1999;90:1596-1601
- 2) Datta S, Camann W, Bader A, et al: Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of epidural ropivacaine versus bupivacaine for cesarean section. *Anesthesiology* 1995;82:1346-1352
- 3) Bucklin BA, Santos AC: Local anesthetics and opioids. In: Chestnut DH, Wong CA, Tsen LC et eds. *Chestnut's obstetric anesthesia* 6th ed. Elsevier, Philadelphia, 2020 pp.271-311
- 4) Irestedt L, Ekblom A, Olofsson C, et al: Pharmacokinetics and clinical effect during continuous epidural infusion with ropivacaine 2.5 mg/ml or bupivacaine 2.5 mg/ml for labour pain relief. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:890-896
- 5) Johnson RF, Herman NL, Johnson HV, et al: Effects of fetal pH on local anesthetic transfer across the human placenta. *Anesthesiology* 1996;85:608-615
- 6) Bolat E, Bestas MK, Bayar S, et al: Evaluation of levobupivacaine passage to breast milk following epidural anesthesia for cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth* 2014;23:217-221
- 7) Columb MO, Lyons G: Determination of the minimum local analgesic concentrations of epidural bupivacaine and lidocaine in labor. *Anesth Analg* 1995;81:833-837
- 8) Tsen LC, Bateman BT: Anesthesia for Cesarean Delivery. In Chestnut DH, Wong WA, Tsen LC, et al eds.: *Chestnut's Obstetric Anesthesia* 6th ed, Elsevier, Philadelphia, 2020, pp568-625
- 9) Sng BL, Han NLR, Leong WL, et al: Hyperbaric vs. isobaric bupivacaine for spinal anaesthesia for elective caesarean section: a Cochran systematic review. *Anaesthesia* 2018;73:499-511
- 10) Wong CA: Epidural and spinal analgesia: anesthesia for labor and vaginal delivery. In Chestnut DH, Wong WA, Tsen LC, et al eds: *Chestnut's Obstetric Anesthesia* 6th ed, Elsevier, Philadelphia, 2020, pp474-552
- 11) Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, et al: International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia*. 2018;73:71-92
- 12) Santos AC, Arthur GR, Wlody, et al: Comparative systemic toxicity of ropivacaine and bupivacaine in nonpregnant and pregnant ewes. *Anesthesiology* 1995;82:734-740 (動物実験)
- 13) Australian Government, Department of Health: Prescribing Medicines in Pregnancy Database. [Prescribing medicines in pregnancy database | Therapeutic Goods Administration \(TGA\)](#) (2020年11月27日アクセス)
- 14) National Institute of Health: Bupivacaine-Drugs and Lactation Database. [Bupivacaine - Drugs and Lactation Database \(LactMed\) - NCBI Bookshelf \(nih.gov\)](#) (2020年11月27日アクセス)
- 15) Hale TW: Medications and mothers' milk. Springer, New York 2019, pp88-89

ブプレノルフィン塩酸塩 buprenorphine hydrochloride

(別名:塩酸ブプレノルフィン)

●II 鎮痛薬・拮抗薬の「ブプレノルフィン塩酸塩」の頁へ

●XI ペインの「ブプレノルフィン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 [「鎮痛薬・拮抗薬」参照](#)(2) 薬効 [「鎮痛薬・拮抗薬」参照](#)

(3) 薬物動態

子宮口開大ごろに0.1mgを硬膜外投与した場合、投与後6分で母体静脈血中濃度は最高(0.83ng/mL)となり、臍帯静脈濃度は投与後25分で最高(0.27ng/mL)となると推測される¹⁾。

2) 適応

(1) 妊産褥婦の術後鎮痛

(2) 妊産褥婦の手術や処置の麻酔

(3) 無痛分娩(適応外使用)

日本では硬膜外無痛分娩においてはフェンタニルが用いられることが一般的である。

(4) 妊婦の麻薬依存症(適応外使用)

依存性と退薬症状が少ないという特徴から治療に用いられる²⁾。

(1)～(3)での使用は他の麻薬が用いられることが多く、ブプレノルフィンの使用頻度は減っている。

3) 使用法

帝王切開の術後鎮痛として、0.1～0.3mgを硬膜外投与する³⁾⁶⁾。脊髄くも膜下投与の場合は0.05mg程度を投与する⁷⁾⁸⁾。ただし脊髄幹投与は保険適応外使用である。

4) 注意点

(1) 添付文書では、妊婦には投与禁忌とされる。

(2) 動物実験では用量依存性に骨格系異常を来すことが報告されている⁹⁾。

(3) 分娩時に使用する際には、胎児の中枢神経抑制に対処できる準備を要する。ただし無痛分娩の目的で子宮口全開大ごろに0.1mgを硬膜外投与した場合、胎児心拍数や出生後の神経学的行動検査、哺乳力に異常はなかった¹⁾。

(4) 添付文書には、褥婦に投与する場合には授乳を避けることと記載されている。新生児への悪影響としては、鎮静、呼吸抑制、体重増加不良、便秘などが想定される。しかし母乳への移行率は低く、経口摂取時のバイオアベイラビリティも低いことから、授乳による児への大きな問題はないと考えられる¹⁰⁾¹¹⁾。

(5) ブプレノルフィン0.3mgを硬膜外投与した場合の母体の悪心の頻度は、モルヒネ3mgあるいはフェンタニル75μgを硬膜外投与した場合より高かった¹²⁾。帝王切開後鎮痛の患者自己調節硬膜外投与方法では、プピバカインにフェンタニル3μg/mLを添加した場合よりもブプレノルフィン3μg/mLを添加した場合のほうが悪の頻度が高かった¹³⁾。

5) 参考文献

- 1) 内藤博之: ブプレノルフィンの血中濃度に関する研究. 麻酔 1988;37:1180-1191
- 2) Rodriguez CE, Klie KA: Pharmacological treatment of opioid use disorder in pregnancy. Seminar Pharmacol 2019;43:141-8
- 3) Ipe S, Korula S, Vama S, et al: A comparative study of intrathecal and epidural buprenorphine using combined spinal-epidural technique for cesarean section. Indian J Anaesth 2010;54:205-9
- 4) Simpson KH, Madej TH, McDowell JM, et al: Comparison of extradural buprenorphine and extradural morphine after caesarean section. Br J Anaesth 1988;60:627-31
- 5) Singh V, Singh VP, Shanker R: Post operative pain relief in caesarean section. Med J Armed Forces India 2001;37:51-4
- 6) Ackerman WE, Juneja MM, Kaczorowski DM, et al: A comparison of the incidence of pruritis following epidural opioid administration in the parturient. Can J Anaesth 1989;36:388-91
- 7) 川本修司, 辰巳健一郎, 片岡智美ら: モルヒネ投与の術後鎮痛効果の比較 麻酔 2011;60:892-6
- 8) Ravindran R, Sajid B, Ramadas KY, et al: Intrathecal hyperbaric bupivacaine with varying doses of buprenorphine for postoperative analgesia after cesarean section: a comparative study. Anesth Essays Res 2017;11:952-7
- 9) Briggs GG, Freeman RK, Towers CV, et al: Drugs in pregnancy and lactation. 11th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 2017:178-80

-
- 10) Hale TW. Medications and mothers' milk. Springer, New York 2019, pp 89-91
- 11) National Institute of Health: Drugs and Lactation Database. Buprenorphine. [Buprenorphine - Drugs and Lactation Database \(Lact Med\) - NCBI Bookshelf \(nih.gov\)](#) (2020年12月4日アクセス)
- 12) Celleno D, Capogna G, Sebastiani M, et al: Epidural analgesia during and after cesarean delivery. Comparison of five opioids. Reg Anesth 1991;16:79-83
- 13) Cohen Epidural patient-controlled analgesia after cesarean section: buprenorphine-0.015% bupivacaine with epinephrine versus fentanyl-0.015% bupivacaine with and without epinephrine. Anesth Analg 1992;74:226-30

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

フルルビプロフェンアキセチル flurbiprofen axetil

●II 鎮痛薬・拮抗薬の「フルルビプロフェンアキセチル」の頁へ

●X 小児麻酔薬の「フルルビプロフェンアキセチル」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 [「鎮痛薬・拮抗薬」参照](#)(2) 薬効 [「鎮痛薬・拮抗薬」参照](#)

(3) 薬物動態

胎盤通過性があるかどうかかわかっていないが分子量は約244で十分小さく高度に血清タンパク質と結合する。半減期が中等度に長いため、胎児への移行も考えられる。

2) 適応 [「鎮痛薬・拮抗薬」参照](#)3) 用法 [「鎮痛薬・拮抗薬」参照](#)

4) 注意点

(1) 妊娠前、妊娠を計画中である女性への投与

①動物実験において排卵及び着床の減少の報告がある。

②COX2は排卵前期の卵胞に発現して卵細胞の成熟および排卵を促進させるプロスタグランジンE2産生に関与している。NSAIDsはCOX合成阻害するため、卵胞が破裂せず排卵が起こらないため一時的な不妊の原因になると報告がある^{1,2)}。半減期の長いCOX2阻害薬の使用はなるべく避けることが望ましい³⁾。

③フルルビプロフェンの乳汁への移行は非常に少量である。10名の授乳婦に100mgのフルルビプロフェン経口投与後血液と乳汁サンプルを48時間に採取した。服用後1.5時間に平均最大血清濃度14.7 μ g/mLに、半減期は5.8時間であった。平均最大乳汁濃度は0.09 μ g/mLで母体投与量の0.05%(0.03-0.09%)が分泌される⁴⁾。用量を変えた研究では、12名の授乳婦に分娩後3~5日目に9種類の用量のフルルビプロフェンを3日間投与した(50mg1日4回)。乳汁と血清サンプルを採取した。血清半減期は4.8時間であった。乳汁濃度は10名で0.05 μ g/mL未満、他の2名でサンプルのうち3回しかフルルビプロフェンは検出されず、そのサンプルの濃度は0.06,0.07,0.08 μ g/mLであった⁵⁾。

(2) 妊娠中の使用

①妊娠早期

●流産率に関して妊娠初期にNSAIDに暴露することにより上昇するという複数の報告がある2001年のデンマークの症例対照研究⁶⁾、2003年米国のpopulation based cohort 研究⁷⁾、2011年のカナダのnested case-control study⁸⁾において妊娠初期のNSAIDsの使用と流産率の関連が報告された。しかしこれらの研究については交絡因子の調整を含め問題点が指摘されている。流産率を上げないとする報告もある^{9,10)}。

●リウマチの治療としてNSAIDsが必要な場合、短時間に排泄されるものを耐えうる最大の投与間隔で有効な最小限の用量で使用し、出産予定日の8w前に使用中止することを推奨している⁹⁾。妊娠中の非産科的手術の術後管理においてはアセトアミノフェンを選択する事が多いと思われるが、フルルビプロフェンも必要時には安全に使用できると考えられる。

②妊娠後期の使用は禁忌

プロスタグランジン合成阻害作用があるため、第3期にインドメタシンを短期投与すると、投与48時間後からプラセボと比較して新生児肺高血圧症につながる可能性がある児の動脈管の早期閉鎖の発生率が増加する(OR, 15.04; 95%CI, 3.29-68.68)¹¹⁾。この効果は早ければ妊娠27週から示されている。妊娠後期におけるNSAIDの他の副作用としては、胎児の尿量減少による羊水過少、児の壊死性腸管炎、頭蓋内出血などが挙げられる¹³⁾。このことから妊娠後期に非産科的手術を行う場合の疼痛管理において他の薬剤を選択するほうが無難と考えられる。

(3) 授乳中の使用(帝王切開時の術後鎮痛を含む)

①標準的な摂取量であれば、フルルビプロフェンは授乳に問題ないとアメリカの小児科学会では考えられている。帝王切開術中や術後、その他の術後疼痛管理においてフルルビプロフェンは使用可能である。

②硬膜外併用脊髄くも膜下麻酔で帝王切開において、術中悪心嘔吐を訴えた患者にフルルビプロフェン、メトクロプラミド、ドロペリドールをランダムに投与したところ、フルルビプロフェン投与群で有意に症状改善が認められたというランダム化比較試験がある¹⁴⁾。

5) 参考文献

1) Uhler ML, Hsu JW, Fisher SG, et al. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on ovulation: A prospective, randomized

clinical trial. In: Fertility and Sterility. Fertil Steril; 2001. p. 957-61	1
2) Pall M, Fridén BE, Brännström M. Induction of delayed follicular rupture in the human by the selective COX-2 inhibitor rofecoxib: a randomized double-blind study. Vol. 16, Human Reproduction. Oxford Academic; 2001 Jul.	2 3
3) Norman RJ, Wu R. The potential danger of COX-2 inhibitors Vol. 81, Fertility and Sterility. Elsevier Inc.; 2004. p. 493-4	4
4) Cox SR, Forbes KK. Excretion of Flurbiprofen into Breast Milk. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 1987;7(6):211-5	5 6
5) Smith IJ, Hinson JL, Johnson VA, et al. Flurbiprofen in Post - Partum Women: Plasma and Breast Milk Disposition. The Journal of Clinical Pharmacology. 1989;29(2):174-84	7 8
6) Nielsen GL, Sørensen HT, Larsen H, et.al., Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Population based observational study and case-control study. British Medical Journal. 2001 Feb 3; 322(7281):266-70	9 10 11
7) Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: Population based cohort study. British Medical Journal. 2003 Aug 16 [cited 2021 Jan 15];327(7411):368-71	12 13
8) Nakhai-Pour HR, Broy P, Sheehy O, et.al., Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. CMAJ. 2011 Oct 18;183(15):1713-20	14 15
9) Edwards DRV, Aldridge T, Baird DD, et.al., Periconceptional over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug exposure and risk for spontaneous abortion. Obstetrics and Gynecology. 2012;120(1):113-22	16 17
10) Daniel S, Koren G, Lunenfeld E, et.al., Fetal exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and spontaneous abortions. CMAJ. 2014 Mar 18;186(5)	18 19
11) NEEDS CJ, BROOKS PM. ANTIRHEUMATIC MEDICATION IN PREGNANCY. Rheumatology . 1985 Aug 1;24(3):282-90	20
12) Koren G, Florescu A, Costei AM, et.al., Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: A meta-analysis. Vol. 40, Annals of Pharmacotherapy, Harvey Whitney Books Company; 2006. p. 824-9	21 22 23
13) Souter D, Harding J, McCowan L, et.al., Antenatal Indomethacin-Adverse Fetal Effects Confirmed. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. 1998 Feb 1;38(1):11-6	24 25
14) Kimura M, Okamoto T, Tsukagoshi H, et.al., Effect of flurbiprofen, metoclopramide and droperidol for nausea and emesis during cesarean section under spinal anesthesia. Journal of Anesthesia . 2011;25(5):692-7	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

プロポフォール propofol

●III 静脈関連薬の「プロポフォール」の頁へ ●X 小児麻酔薬の「プロポフォール」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 [「静脈関連薬」参照](#)

(2) 薬効 [「静脈関連薬」参照](#)

(3) 薬物動態

- ①帝王切開術を受ける妊婦と非妊婦女性との比較でプロポフォールの排泄半減期(妊婦 81.27 ± 18.87 分vs.非妊婦女性 99.45 ± 29.40 分)、定常状態の分布容量 $V_{SS}(2.66 \pm 0.63$ L/kg vs. 3.36 ± 1.87 L/kg)に差がなかったが、全身クリアランスでは妊婦で有意に増加している(39.32 ± 8.07 mL/min/kg vs. 29.40 ± 8.72 mL/min/kg)という結果が得られた¹⁾。
- ②子宮胎盤血流はプロポフォール投与により変化しない²⁾。子宮筋への影響については、臨床で投与されるレベルの血中濃度では子宮筋収縮に影響を与えないが、より高濃度では抑制が見られる³⁾。臨床で子宮収縮を抑制した報告はみられない。
- ③妊娠初期(妊娠6～12週)の妊婦と非妊婦女性との比較で意識消失に必要なプロポフォールの血清濃度 C_{50} には差がなかった(2.0 ± 0.2 μg/mL vs. 2.1 ± 0.2 μg/mL)⁴⁾。

2) 適応

- (1) 帝王切開に対する全身麻酔の導入および維持
- (2) 子宮内容除去術など、帝王切開以外の産婦人科手術に対する全身麻酔の導入および維持
- (3) 妊娠中および産褥期の産科以外の手術に対する麻酔
- (4) 脊髄幹麻酔による帝王切開術中の鎮静(適応外使用)
- (5) 集中治療における人工呼吸中の鎮静

3) 用法

(1) 帝王切開術における全身麻酔の導入および維持

①導入

1.5～2.5mg/kgを静注する。

②維持

胎児娩出までは6mg/kg/hrの投与速度を超えない範囲で投与する。鎮痛薬や他の麻酔薬と併用して適切な麻酔深度が得られるよう患者の全身状態を観察しながら投与することが望ましい。

(2) 子宮内容除去術、など帝王切開以外の産科手術に対する全身麻酔の導入および維持

導入、維持ともに通常の全身麻酔時の用法に準ずる。

(3) 妊娠中および産褥期の産科以外の手術の麻酔

導入、維持ともに通常の全身麻酔時の用法に準ずる。

(4) 脊髄幹麻酔による帝王切開術中の鎮痛

脊髄幹麻酔による鎮痛が十分であれば、0.5mg/kg程度を投与後3mg/kg/hr程度を投与する。TCI機能を用いる際は、1.0～1.5μg/mLで鎮静可能である。いずれの場合も個人差があるため、適宜増減する。誤嚥のリスクのため、深鎮静は避ける。

(5) 集中治療における人工呼吸中の鎮静

通常の成人の用法に準ずる。疾患の種類、症状の程度を考慮し、必要とする鎮静深度に応じて投与速度を増減する。

4) 注意点

(1) 循環動態・呼吸状態

血圧低下(用量依存性)、心拍出量、1回拍出量、体血管抵抗も減少する。スキサメトニウムとの併用で母体に高度な徐脈が発生したとの報告がある⁵⁾。循環血液量が低下している場合には、循環抑制が強くあらわれやすいので投与量に注意する。無呼吸、呼吸抑制があらわれることがあるので呼吸状態を注意深く監視する必要がある。

(2) 催奇形性

催奇形性は動物実験および臨床経験からは認められていないが、妊娠初期(特に器官形成期)の投与は避けることが望ましい。

(3) 発達脳への影響

プロポフォールはGABA受容体作動薬であり、発達脳への悪影響に関する懸念がある。ヒトではプロポフォールを投与による胎児、出生児への明らかな影響はみられていないが、ラットのin vitroの研究ではGABA作動性ニューロンの発達を阻害したとの報告がある⁶⁾。

(4) 帝王切開時の児への影響

麻酔導入薬としてプロポフォール2.8mg/kgまたはチオペンタール5mg/kgを用いた比較研究では、プロポフォールの方が、出生1時間後の新生児の抑制が強かったと報告されている⁷⁾。また、プロポフォール2mg/kgで全身麻酔導入した後、維持を、A)プロポフォール6mg/kg/hr+50%亜酸化窒素、B)プロポフォール9mg/kg/hr+100%酸素、C)チオペンタール4mg/kg+50%亜酸化窒素、のいずれかでを行った3群間の比較研究では、プロポフォール9mg/kg/hrで投与した場合に新生児の抑制がみられた⁸⁾。しかしその後、プロポフォールの導入量として2mg/kgを用いた幾つかの研究では、新生児抑制は有意でなかった⁹⁾。以上より、プロポフォールは2.5mg/kgおよび6mg/kg/hrを超えない範囲で投与することが望ましい。また、持続投与する場合、プロポフォールの臍帯静脈血中濃度は導入～娩出時間が長くなると上昇するので、娩出までの時間がかかる場合は慎重に投与する必要がある。新生児の抑制に対応できない状況では使用してはならない。胎児機能不全や胎児の未熟性が予想される状況での使用に関しては評価した報告がないため、新生児の抑制に対してより注意深い対応が必要である。

(5) 母乳への移行

プロポフォールを投与した妊婦で乳汁への移行が確認されており、初乳における乳汁中プロポフォール濃度は血中濃度とほぼ等しい¹⁰⁾。授乳に関しては、母乳移行性はあるもののその濃度は低く、胎盤を介した移行に比べると無視できる範囲である。新生児の授乳に有害となる証拠はない¹¹⁾。

5) 参考文献

- 1) Gin T, Gregory MA, Chan K, et al: Pharmacokinetics of propofol in women undergoing elective Caesarean section. *Br J Anaesth* 1990;64:148-153
- 2) Alon E, Ball RH, Gille MH, et al: Effects of propofol and thiopental on maternal and fetal cardiovascular and acid-based variables in the pregnant ewe. *Anesthesiology* 1993;78:562-576 (動物実験)
- 3) Shin YK, Kim YD, Collea JV: The effect of propofol on isolated human pregnant uterine muscle. *Anesthesiology* 1998;89:105-109
- 4) Higuchi H, Adachi Y, Arimura S, et al: Early pregnancy does not reduce the C(50) of propofol for loss of consciousness. *Anesth Analg* 2001;93:1565-1569
- 5) Baraka AS: Severe bradycardia following propofol-suxamethonium sequence. *Br J Anaesth* 1988;61:482-483
- 6) Honegger P, Matthieu JM: Selective toxicity of the general anesthetic propofol for GABAergic neurons in rat brain cell cultures. *J Neurosci Res* 1996;45:631-636 (動物実験)
- 7) Celleno D, Capogna G, Tomassetti M, et al: Neurobehavioral effects of propofol on the neonate following elective caesarean section. *Br J Anaesth* 1989;62:649-654
- 8) Gregory MA, Gin T, Yau G, et al: Propofol infusion anaesthesia for caesarean section. *Can J Anaesth* 1990;37:514-520
- 9) Tumukunde J, Lomangisi DD, Davidson, et al: Effects of propofol versus thiopental on Apgar scores in newborns and peri-operative outcomes of women undergoing emergency cesarean section: a randomized clinical trial. *BMC Anesthesiol* 2015;29:15:63
- 10) Dailland P, Cockshott ID, Lirzin JD, et al: Intravenous propofol during cesarean section : placental transfer, concentrations in breast milk, and neonatal effects. A preliminary study. *Anesthesiology* 1989;71:827-834
- 11) Spigset O: Anaesthetic agents and excretion in breast milk. *Acta Anaesthesiol Scand*; 1994;38:94-103

ペンタゾシン pentazocine

ペンタゾシン塩酸塩 pentazocine hydrochloride ●II 鎮痛薬・拮抗薬の「ペンタゾシン」の頁へ

●X 小児麻酔薬の「ペンタゾシン」の頁へ ●XI ペインの「ペンタゾシン」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 [「鎮痛薬・拮抗薬」参照](#)

(2) 薬効 [「鎮痛薬・拮抗薬」参照](#)

(3) 薬物動態

①無痛分娩において、ペンタゾシン30～60mgの鎮痛効果はモルヒネ10mgに相当する。静注すると10分以内に最高血中濃度に到達する。筋注では15～60分後に最高血中濃度に達する。呼吸抑制は40～60mgで天井効果を示す¹⁾。

②ペンタゾシンは胎盤を通過し母体血中濃度の40～70%の臍帯血濃度を呈す²⁾。

2) 適応

(1) 帝王切開術、その他妊産婦手術の術後鎮痛

(2) 無痛分娩(適応外使用)

産科領域での使用に関する文献は1970～80年代が中心であり、近年では医療資源の少ない国での分娩時鎮痛での使用についての報告が多い³⁾。

3) 用法 [「鎮痛薬・拮抗薬」参照](#)

4) 注意点

(1) 妊娠中の使用による児への影響

①催奇形性に関しては、器官形成期のオピオイドの使用は催奇形性の絶対危険度は低いとされている。

②妊娠中の産科的手術(子宮頸管縫縮術)や非産科的手術の術後鎮痛に短期間使用することは安全であると考えられる。

③ペンタゾシン乱用により胎児の行動学的催奇形性と関連が示唆されている⁴⁾。

④乱用した場合、胎児発育不全や新生児の離脱症候群をきたす可能性がある。離脱症候群の症状は出生後24～48時間以内にみられ、震え、痙攣、過剰興奮性、易刺激性、強直性肢位などが報告されている²⁾。

(2) 分娩中の使用

①ペンタゾシン投与後に子宮全体の収縮が見られるが胎児心音に変化はなかった。

②ペンタゾシンを0.4mg/kg筋注後には母体の呼吸性アシドーシスと胎児の代謝性アシドーシスが生じた⁶⁾。

③分娩時の投与は新生児に呼吸抑制が現れる可能性があるため、新生児蘇生ができる体制が必要である⁷⁾。

④同じ鎮痛効果でベチジンやモルヒネに比べて嘔気・嘔吐の副作用が少ない。しかし分娩中にペンタゾシンを投与した場合は胃内容物の停留時間は著明に延長するので引き続き帝王切開などで麻酔を施行する場合には、誤嚥をきたさないように注意が必要である。

(3) 授乳中の投与

①授乳中の乳児への影響についての報告はないが、分子量285であり、乳汁中に分泌される。母体に投与されたオピオイド性鎮痛薬の乳汁中への移行や母親への投与量に対する乳児の摂取量の割合(Relative infant dose; RID)のデータは少ないがこれまでの研究によるとほとんどのオピオイド鎮痛薬のRIDは10%以下である。このことから無痛分娩や帝王切開後の術後鎮痛などのために投与される場合や、乳汁量の少ない産後23日の投与であるならば授乳を制限する必要はないと考えられる²⁸⁾。

(4) 脊髄くも膜下モルヒネによる搔痒感への対処

帝王切開で脊髄くも膜下麻酔にモルヒネを使用した場合、副作用としてかゆみを訴えることがある。ペンタゾシンはκオピオイド受容体を介して、モルヒネのμオピオイドを介した作用であるかゆみを抑えると報告されている^{9,10)}。

5) 参考文献

- 1) Wilson SJ, Fernando R. Systemic and Inhalational Agents for Labor Analgesia. In: Suresh MayaS, editor. Shnider and Levinson's Anesthesia for Obstetrics. 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2013. p. 4749-60
- 2) G.G.Briggs RKFCVT et al., editor. Petazocine. In: Drugs in Pregnancy and Lactation. 11th ed. WOLTERS KLUWER; 2017.
- 3) Smith LA, Burns E, Cuthbert A. Parenteral opioids for maternal pain management in labour . Vol. 2018, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2018.
- 4) Dunn DW, Reynolds J. Neonatal Withdrawal Symptoms Associated With ' T's and Blues' (Pentazocine and Tripeleminamine). American Journal of Diseases of Children. 1982;136(7):644-5

- 5) Debooy VD, Seshia MMK, Tenenbein M, et.al, Intravenous Pentazocine and Methylphenidate Abuse During Pregnancy: Maternal Lifestyle and Infant Outcome. American Journal of Diseases of Children. 1993;147(10):1062-5 1
2
- 6) Wahab SA, Askalani AH, Amar RA, et.al, Effect of some recent analgesics on labor pain and maternal and fetal blood gases and pH. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 1988 ;26(1):75-80 3
4
- 7) Refstad SO, Lindbæk E. Ventilatory depression of the newborn of women receiving pethidine or pentazocine: A double-blind comparative trial. British Journal of Anaesthesia. 1980;52(3):265-71 5
6
- 8) 伊藤真也, 村島温子, editors. オピオイド鎮痛薬. In: 薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳. 3rd ed. 2020. p. 249-57 7
- 9) Tamdee D, Charuluxananan S, Punjasawadwong Y, et.al, A randomized controlled trial of pentazocine versus ondansetron for the treatment of intrathecal morphine-induced pruritus in patients undergoing cesarean delivery. Anesthesia and Analgesia. 2009;109(5):1606-11 8
9
10
10
- 10) Hirabayashi M, Doi K, Imamachi N, Kishimoto T, et.al, Prophylactic pentazocine reduces the incidence of pruritus after cesarean delivery under spinal anesthesia with opioids: A prospective randomized clinical trial. Vol. 124, Anesthesia and Analgesia. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 1930-4 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

ミダゾラム midazolam

● I 催眠鎮静薬の「ミダゾラム」の頁へ ● X 小児麻酔薬の「ミダゾラム」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 [「催眠鎮静薬」参照](#)

(2) 薬効 [「催眠鎮静薬」参照](#)

(3) 薬物動態

①帝王切開患者において、0.3mg/kg投与7.5分後の臍帯静脈血/母体静脈血濃度比(UV/MV比)は、0.66であった¹⁾。5mg投与後20分のUV/MV比は、0.76であった²⁾。

②15mgのミダゾラムを経口摂取した後の母乳/母体静脈血濃度比は0.15で、母乳中の濃度はわずかであった。摂取4時間後にはミダゾラムも代謝活性物質であるヒドロキシ体も検出されなかった³⁾。(ミダゾラムを経口摂取した際のバイオアベイラビリティは、一般成人でおおよそ30%である。)

2) 適応

(1) 脊髄幹麻酔下の産科手術や処置の鎮静(適応外使用)

(2) 帝王切開術の全身麻酔

プロポフォールやチオペンタールに比べて作用発現までの時間が長く、チオペンタールに比べて児の抑制が強いことから⁴⁾、帝王切開の全身麻酔導入薬の第一選択薬ではない。

(3) その他の妊産褥婦の手術や処置の麻酔・鎮静(鎮静に対して保険適応があるのは、歯科・口腔外科領域のみ)

(4) 妊産褥婦の痙攣の治療(ミダフレッサ静注[®]0.1%がてんかん重積状態に対して保険適応である)

産科病棟ではジアゼパムや硫酸マグネシウムが用いられることが多い。

(5) 産科集中治療患者における鎮静(保険適応があるのは人工呼吸中のみ)

3) 用法 [「催眠鎮静薬」参照](#)

(1) 脊髄幹麻酔下の鎮静時

1~2mgを静脈投与し、必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。

4) 注意点

(1) 妊娠中のベンゾジアゼピン系薬剤の服用と奇形(口唇口蓋裂、鼠径ヘルニアなど)の関連を示唆する文献の報告は多いが、明らかな因果関係は証明されていない⁶⁾。

(2) 2017年に米国FDAは「全身麻酔薬および鎮静薬：乳幼児および妊婦での使用に関する新たな警告」を発表し、妊娠第3三半期の妊婦での外科手術や処置において、全身麻酔薬や鎮静薬の複数回または長時間の使用により、小児の脳の発達に影響する可能性がある」と警告した。ミダゾラムも本警告の範疇の薬剤である⁷⁾。

(3) 児娩出の近い時期にミダゾラムが母体投与されると、出生直後の呼吸抑制や筋緊張低下などが見られることがある。母体への投与が長期に及ぶ症例では新生児に離脱症候群が起こるおそれがある⁸⁾。脊髄くも膜下麻酔による帝王切開の執刀直前に、フェンタニル1μg/kgとミダゾラム0.02mg/kgの静注で鎮静を行ったところ、新生児のアプガースコア、出生後3時間の経皮的動脈血酸素飽和度、神経学的検査において、非投与群との差はなかったという報告がある⁹⁾。

(4) 授乳中のミダゾラム投与の児への影響についてのデータは少ないが、母体に長期投与されている場合には、呼吸抑制、活動性の低下、体重増加不良などに注意が必要と考えられる^{10,11)}。

5) 参考文献

- Bach V, Carl P, Ravlo O, et al: A randomized comparison between midazolam and thiopental for elective cesarean section anesthesia: III. Placental transfer and elimination in neonates. *Anesth Analg* 1989;68:238-42
- Wilson CM, Dundee JW, Moore J, et al: A comparison of the early pharmacokinetics of midazolam in pregnant and nonpregnant women. *Anaesthesia*; 1987;42:1046-62
- Matheson I, Lunde PKM, Bredesen JE: Midazolam and nitrazepam in the maternity ward: milk concentrations and clinical effects. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30:787-93
- Brand BA, Lawes EG, Duncan PW, et al: Comparison of midazolam and thiopental for rapid sequence anesthetic induction for elective cesarean section. *Anesth Analg* 1987;66:1165-8
- Crawford ME, Carl P, Bach V, et al: A randomized comparison between midazolam and thiopental for elective cesarean section

- anesthesia: I. Mothers. *Anesth Analg* 1989;68:229-33 1
- 6) Gricoriadis S, Graved L, Peer M, et al: Benzodiazepine use during pregnancy alone or in combination with an antidepressant and congenital malformations: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2019;80:18r12412 2
3
- 7) Olutoye OA, Baker BW, Belfort MA: Food and drug administration warning on anesthesia and brain development: implications for obstetric and fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:98-102 4
5
- 8) Australian Government, Department of Health: Prescribing Medicines in Pregnancy Database. [Prescribing medicines in pregnancy database | Therapeutic Goods Administration \(TGA\)](#) (2020年12月3日アクセス) 6
7
- 9) Frolich MA, Burchfield DJ, Euliano TY, et al: A single dose of fentanyl and midazolam prior to cesarean section have not adverse neonatal effects. *Can J Anaesth* 2006;53:77-85 8
9
- 10) National Institute of Health: Drugs and Lactation Database. Midazolam. [Midazolam - Drugs and Lactation Database \(LactMed\) - NCBI Bookshelf \(nih.gov\)](#) (2020年12月3日アクセス) 10
11
- 11) Briggs GG, Freeman RK, Towers CV, et al: *Drugs in pregnancy and lactation*. 11th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 2017:956-7 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

メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 methylergometrine maleate

エルゴメトリンマレイン酸塩 ergometrine maleate

1) 薬理作用

(1) 作用機序

エルゴメトリン、メチルエルゴメトリンは麦角アルカロイドの一種である。麦角アルカロイドは平滑筋におけるセロトニン受容体の作動薬であり、ドパミン受容体の弱い遮断薬、 α アドレナリン受容体の部分作動薬でもある¹⁾。

(2) 薬効

子宮収縮

子宮筋の速く律動的な収縮をおこし、持続的な収縮を促す。子宮収縮薬を使用しない場合と比較した無作為比較試験のメタアナリシス²⁾では、500mL以上の出血の頻度を減らし(相対危険度0.52, 95%CI0.28-0.94)、治療的な子宮収縮薬使用も減少させる(相対危険度0.37、95%CI0.15-0.90)ことが示されている。オキシトシンとの併用が最も分娩後出血の低減に効果的³⁾である。メチルエルゴメトリンはエルゴメトリンのメチル誘導体である。メチルエルゴメトリンよりやや強い子宮収縮作用を持ち、作用持続時間が長い。

(3) 薬物動態

メチルエルゴメトリンを静注した場合は2~3分で末梢組織に分布し、直ちに作用が現れる。作用発現は筋注では2~5分、経口投与でも5~10分である。血中消失半減期は静注で2.3時間、経口で2.7時間である。筋注では生体内利用率は高いが、経口投与では肝臓での初回通過効果のため生体内利用率にバラツキがある⁴⁾。麦角アルカロイドは主に肝臓で代謝される。母乳中に移行することが報告⁵⁾されている。作用発現時間は、静脈内投与で0.5分~1分、筋肉内投与で2~5分、内服でも3~5分であり、3~6時間持続する。

2) 適応

(1) 産後出血の治療

出血低減作用、輸血低減作用はオキシトシンに遜色は無いが、副作用の面からオキシトシンが第一選択薬である⁶⁾⁹⁾。オキシトシンの投与に反応が乏しい子宮弛緩に対して使用する。同様に予防的な投与も避けるべきである。なお子宮筋収縮作用は、事前の分娩促進などのためのオキシトシン投与の有無に影響されない¹⁰⁾。

(2) 流産、人工妊娠中絶

妊娠初期の子宮はオキシトシン受容体の発現が少なく、オキシトシンによる子宮収縮効果は得にくい。妊娠初期の子宮内容除去術後などの子宮収縮薬としては、メチルエルゴメトリンが選択されることが一般的である。

3) 用法

(1) メチルエルゴメトリン(注射薬)

0.1~0.2mgを静注または筋注する。静注は血圧上昇等に注意しながら徐々に行う。

(2) エルゴメトリン

0.2mgを皮下注、筋注または静注する。

4) 注意点

(1) 禁忌

妊娠または妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌である。

(2) 副作用

①血圧上昇、血管攣縮

血管収縮作用による血圧上昇の危険がある。高血圧、妊娠高血圧症候群、心疾患または閉塞性血管障害のある患者における使用は原則として避けるべきだが、使用する場合は必要最小限量をできるだけ緩徐に静注または点滴に混和して投与する。狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患、心血管病変、冠動脈疾患の存在またはその既往のある患者では、冠動脈の攣縮により、狭心症、心筋梗塞が誘発される危険性がある¹¹⁻¹³⁾。血管収縮作用は、メチルエルゴメトリンのほうがエルゴメトリンより小さい。

②その他の副作用

悪心・嘔吐、胸部不快感、胸痛など

(3) 授乳中の投与

米国の添付文書では、授乳開始後に数日間の投与が継続された場合は授乳を控え、授乳開始はメチルエルゴメトリンの最終投与から12時間空けることとされる¹⁴⁾。しかし分娩直後の短期間投与では母乳への薬剤移行量は少なく、児への悪影響は考えにくい¹⁵⁾。

(4) 併用禁忌

5-HT_{1B/1D}受容体作動薬(トリプタン系偏頭痛治療薬)、HIVプロテアーゼ阻害薬、アゾール系抗真菌薬など。

併用注意

プロモクリプチン、マクロライド系抗菌薬、シメチジン、グレープフルーツジュースなど。いずれも血圧上昇や血管攣縮作用を増強するおそれがある。

5) 参考文献

- 1) Schiff PL: Ergot and its alkaloids. *Am J Pharm Educ* 2006;70:98
- 2) Liabsuetrakul T, Choobun T, Peeyanajarassri K, et al: Prophylactic use of ergot alkaloids in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:CD005456
- 3) Gallos ID, Papadopoulou A, Man R, et al: Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12:CD011689
- 4) Vallera C, Choi LO, Cha CM, et al: Uterotonic medications: oxytocin, methylergonovine, carboprost, misoprostol. *Anesthesiology Clinics*. 2017;35:207-219
- 5) Erkkola R, Kanto J, Allonen H, et al: Excretion of methylergometrine (methylergonovine) into the human breast milk. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1978;16:579-580
- 6) Butwick AJ, Carvalho B, Blumenfeld YJ, et al: Second-line uterotonics and the risk of hemorrhage-related morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:642.e1-e7
- 7) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会: CQ418-1 産後の異常出血の予防ならびに対応は？. 産婦人科診療ガイドライン産科編 2020, 日本産婦人科学会事務局, 東京, 2020: 260-3
- 8) WHO recommendations: uterotonics for the prevention of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organization; 2018.
- 9) McDonald SJ. Prophylactic ergometrine - oxytocin versus oxytocin for the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;1:CD000201
- 10) Balki, M., Erik-Soussi, M., Kingdom, J. et al. Comparative efficacy of uterotonic agents: in vitro contractions in isolated myometrial strips of labouring and non-labouring women. *Can J Anesth* 2015; 61, 808–818
- 11) Nall KS, Feldman B : Postpartum myocardial infarction induced by methergine. *Am J Emerg Med* 1998;16:502-504
- 12) Shimada T, Ishibashi Y, Murakami Y, et al: Myocardial ischemia due to vasospasm of small coronary arteries detected by methylergometrine maleate stress myocardial scintigraphy. *Clin Cardiol* 1999;22:795-802
- 13) Yaegashi N, Miura M, Okamura K: Acute myocardial infarction associated with postpartum ergot alkaloid administration. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;64: 67-68
- 14) Novartis. Methergine (methylergonovine maleate), Injection Label. U.S. Food and Drug Administration. 2012. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/006035s0781bl.pdf. (2020年8月18日アクセス)
- 15) Drugs and Lactation Database (LactMed): Methylergonovine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501342/> (2021年6月11日アクセス)

メトクロプラミド metoclopramide

メトクロプラミド塩酸塩 metoclopramide hydrochloride

●XII その他の「メトクロプラミド」の頁へ

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序 <u>「その他」参照</u>	2
(2) 薬効	3
①胃内容量の減少、胃酸分泌低下	4
②悪心、嘔吐、腹部膨満感の軽減	5
③プロラクチン分泌を刺激し、乳汁産生促進	6
(3) 薬物動態	7
①メトクロプラミド静脈内投与後の非妊娠、妊娠、胎児の血漿中消失半減期はそれぞれ平均67.5分、71.3分、86.8分であった(動物実験) ¹⁾ 。	8
②全身麻酔下帝王切開術において麻酔導入直前にメトクロプラミド 10 mg 静脈内投与した際の臍帯血/母体血漿濃度比は0.84であった ²⁾ 。	10
③催乳薬としてメトクロプラミド 30mg/日経口投与中、母乳で育てられた乳児の1日摂取量は平均5.2μg/kgで、乳児の治療用量(500μg/kg)よりかなり少量であった ³⁾ 。	11
2) 適応	14
(1) 妊産褥婦における胃内容量減少および誤嚥リスクの軽減(特に緊急帝王切開の全身麻酔時)	15
(2) 妊産褥婦における悪心・嘔吐の予防と治療(帝王切開、無痛分娩、妊娠悪阻、その他産科非産科手術の術中術後など)	16
(3) 催乳薬(適応外使用)	17
3) 用法	19
(1) 妊産褥婦における胃内容量減少および誤嚥リスク軽減	20
全身麻酔の際には麻酔開始前に10mgを静脈内投与する ²⁾ 。	21
(2) 妊産褥婦における悪心・嘔吐の予防	22
10mgを静脈内予防投与する ^{4,5)} 。	23
(3) 妊産褥婦における悪心・嘔吐の治療	24
10mgを静脈内投与する。症状に応じて追加投与可であるが1日量20mg程度とする。	25
(4) 妊娠悪阻 ⁶⁾	26
①注射	27
10mgを静脈内投与する。症状に応じて追加投与可であるが1日量20mg程度とする。	28
②経口投与	29
経口摂取可能であれば1回10mg、1日4回食前・就寝前に投与する。	30
(5) 催乳薬	31
経口投与：1回5～10mg、1日3～4回食前・就寝前に投与する。	32
4) 注意点	34
(1) 脊髄幹モルヒネ使用による術後悪心・嘔吐について、メトクロプラミド単剤の投与では効果不十分との報告もある ⁷⁾ 。	35
(2) 催乳薬として投与された授乳婦で抑うつ副作用が報告されており ⁸⁾ 、抑うつ既往のある症例では投与を避けるべきである ⁹⁾ 。	36
(3) 児への影響	37
①メトクロプラミドは胎盤を通過するが、帝王切開時の投与で胎児および新生児への有意な影響は報告されていない ^{2,10)} 。	38
②妊娠悪阻に対する投与は、胎児の器官形成期にあたるため慎重投与が奨められてきた。大規模コホート研究において、第1三半期における投与は先天奇形、低出生体重、早産、周産期死亡などを有意に増加しなかった ^{6,11)} 。	39
③母乳への移行	41
母乳への移行が認められているが、母乳育児による乳児に大きな影響はみられていない ⁹⁾ 。	42
5) 参考文献	44
1) Riggs KW, Axelson JE, Gruber NC, et al: Metoclopramide pharmacokinetics in pregnant and nonpregnant sheep. J Pharm Sci 1988;77:373-379 (動物実験)	45
2) Cohen SE, Jasson J, Talafre ML, et al: Does metoclopramide decrease the volume of gastric contents in patients undergoing	47

cesarean section? Anesthesiology 1984;61:604-607	1
3) Kauppila A, Arvela P, Koivisto M, et al: Metoclopramide and breast feeding: transfer into milk and the newborn. Eur J Clin Pharmacol 1983;25:819-823	2 3
4) Mishriky BM, Habib AS: Metoclopramide for nausea and vomiting prophylaxis during and after Caesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth 2012;108:374-383	4 5
5) Vella L, Francis D, Houlton P, et al: Comparison of the antiemetics metoclopramide and promethazine in labour. Br Med J 1985;290:1173-1175	6 7
6) Matok I, Gorodischer R, Koren G, et al : The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy. N Engl J Med 2009;360:2528-2535	8 9
7) Habib AS, George RB, McKeen DM, et al: Antiemetics added to phenylephrine infusion during cesarean delivery: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2013;121:615-623	10 11
8) Hale TW, Kendall-Tackett K, Cong Z : Domperidone versus metoclopramide: Self-reported side effects in a large sample of breastfeeding mothers who used these medications to increase milk production. Clin Lact 2018;9:10-17	12 13
9) National Institute of Health: Metoclopramide-Drugs and Lactation Database. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501352/ (2020年12月10日アクセス)	14 15
10) Bylsma-Howell M, Riggs KW, McMorland GH, et al: Placental transport of metoclopramide: assessment of maternal and neonatal effects. Can Anaesth Soc J 1983;30:487-492	16 17
11) Pasternak B, Svanstrom H, Nielsen M, et al: Metoclopramide in pregnancy and risk of major congenital malformations and fetal death. JAMA 2013;310:1601-1611	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

メピバカイン塩酸塩 mepivacaine hydrochloride

●V 局所麻酔薬の「メピバカイン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 [「局所麻酔薬」参照](#)

(2) 薬効 [「局所麻酔薬」参照](#)

(3) 薬物動態

①吸収

帝王切開時に2%メピバカイン5mg/kgを硬膜外腔に単回投与した場合、21.2分後に母体血中最高濃度(3.97±0.48μg/mL)に達する¹⁾。一方、非妊婦を対象とした研究では2%メピバカイン25mLを硬膜外投与した場合、血漿中濃度は15分後に最高濃度(4.65μg/mL)²⁾であった。

②胎盤通過性

メピバカイン2μg/mLの血漿蛋白結合率は78%(リドカインより高くプロピバカインより低い)で、α1-酸性糖蛋白およびアルブミンと結合する。メピバカインの臍帯静脈血中濃度と母体血漿中濃度の比(UV/MA比)は0.5~0.7である³⁾。

③代謝および排泄

成人と新生児を比較した場合、メピバカインは新生児で半減期が遷延し(9時間)⁴⁾、総血漿クリアランスは低下しているが、腎における血漿クリアランスは増加している。尿中の未変化体の排泄率は、成人で約4%であるのに対して新生児では40%以上⁵⁾である。

2) 適応

(1) 硬膜外麻酔/鎮痛：帝王切開術、無痛分娩(適応外使用)

(2) 伝達麻酔：傍頸管ブロック、陰部神経ブロック

(3) 浸潤麻酔

3) 用法

メピバカインを硬膜外投与する場合は、単回投与または持続投与で使用する。胎児抑制が生じるメピバカインの臍帯静脈血中濃度は約3~8μg/mLと考えられており、単回投与では約7mg/kg、持続投与の場合は総投与量として約12mg/kgを超えないよう適宜使用する⁷⁾。単回投与の場合は少量分割投与することが望ましい。

メピバカインの新生児における排泄半減期は9時間とリドカインの3時間と比較して長時間であるため⁸⁾、産科領域の麻酔で使用されることは少ない。

(1) 帝王切開の硬膜外麻酔

2%メピバカインを15-20mL硬膜外投与する。

(2) 無痛分娩の硬膜外鎮痛

以前はメピバカインを無痛分娩に使用することもあったが、現在はロピバカインやレボプロピバカイン、プロピバカインなどの持続硬膜外投与が一般的である。

(3) 添加薬物

次の薬物の添加投与が可能である。

①アドレナリン

一般に局所麻酔薬にアドレナリンなどの血管収縮薬を添加すると、薬物の吸収速度を遅らせ、最大血中濃度が低下することにより、局所麻酔薬中毒の可能性を低下させる。

②炭酸水素ナトリウム

メピバカインに炭酸水素ナトリウムを添加し、局所麻酔薬をアルカリ化することで非荷電型塩基の形成と神経膜浸透を促進し、効果発現が早まる。

③フェンタニル

メピバカインにフェンタニルを添加して硬膜外投与することにより作用発現が早まり鎮痛効果が高まる⁹⁾。

(4) 伝達麻酔

分娩第二期の鎮痛として陰部神経ブロックを行う場合、1%メピバカインを左右に7-10mLずつ(合計14-20mL)投与する¹⁰⁾。傍頸管ブロックを行う場合は1%メピバカインを左右に2.5-5mLずつ(合計5-10mL)を投与する¹⁰⁾。

4) 注意点

(1) 低血圧

脊髄麻酔は交感神経遮断によって低血圧をもたらす。特に妊婦においては仰臥位低血圧症候群によって低血圧が助長される。血圧低下の予防・治療として子宮左方移動、昇圧薬(フェニレフリン、エフェドリンなど)の投与、輸液負荷などで対処する¹¹⁾。

(2) 局所麻酔薬に対する感受性

① 妊娠中は硬膜外腔の解剖学的変化だけでなく、ホルモンの変化によって局所麻酔薬の感受性が増加するため局所麻酔薬の投与量に注意すべきである。

② 新生児では、 α 1-酸性糖蛋白が少ないため薬理学活性を有する蛋白非結合型メピバカインの比率が増す。その比率は母体より1.4倍高い¹²⁾ため、局所麻酔薬の影響が強くあらわれる可能性がある。

(3) 一過性神経徴候

一般人/妊婦におけるメピバカインのTNS発症リスクはリドカインと同等で、他の局所麻酔薬と比較して高い(リドカインと比較した発症リスク(RR): プピバカイン0.16、レボピバカイン0.13、ロピバカイン0.10)¹²⁾。

(4) 局所麻酔薬中毒

① メピバカインは血中濃度5~6 μ g/mL程度で痙攣(局所麻酔薬中毒)を発症する¹³⁾。

② 痙攣や循環虚脱などの重篤な局所麻酔薬中毒症状を発現した場合は、脂肪乳剤の投与が有効な可能性がある¹⁴⁾。

(5) 胎児徐脈

分娩第一期の鎮痛として各種局所麻酔薬による傍頸管ブロックを実施すると、胎児の徐脈を15%に認める¹⁵⁾。

(6) 新生児の神経行動への影響

無痛分娩にメピバカインを使用した症例では、新生児の筋緊張や筋力低下、モロー反射や吸吸反射の低下がわずかに認められることがある¹⁶⁾。

(7) 授乳

乳汁への移行は調べられていない¹⁷⁾。

5) 参考文献

- 1) 馬場知子, 松金郁郎, 加納竜彦, 他: 硬麻下帝王切開時のメピバカインの薬物動態. 麻酔 1987;36:1239-1244
- 2) Tucker GT, Moore DC, Bridenbaugh PO, et al: Systemic absorption of mepivacaine in commonly used regional block procedures. *Anesthesiology* 1972;37:277-287
- 3) Burm AG: Clinical pharmacokinetics of epidural and spinal anaesthesia. *Clin Pharmacokinet* 1989;16:283-311
- 4) Brown WU, Bell GC, Lurie AO, et al: Newborn blood levels of lidocaine and mepivacaine in the first postnatal day following maternal epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1975;42:698-707
- 5) Cousins MJ, et al: Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain, 2nd ed. Lippincott, London, 1988, pp87
- 6) Moor RG, Thomas J, Triggs EJ, et al: The pharmacokinetics and metabolism of the anilide local anaesthetics in neonates. III. Mepivacaine. *Eur J Clin Pharmacol* 1978;14:203-212
- 7) Clark RB, Jones GL, Barclay DL, et al: Maternal and neonatal effects of 1% and 2% mepivacaine for lumbar extradural analgesia. *Br J Anaesth* 1975;47:1283-1289
- 8) Brown WU, Bell GC, Lurie AO, et al: Newborn blood levels of lidocaine and mepivacaine in the first postnatal day following maternal epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1975;42:698-707
- 9) Kasaba T, Yoshikawa G, Seguchi T, et al: Epidural fentanyl improves the onset and spread of epidural mepivacaine analgesia. *Can J Anaesth* 1996;43:1211-1215
- 10) Chestnut DH. Alternative Regional Analgesic Techniques for Labor and Vaginal Delivery. In Chestnut DH, Wong WA, Tsen LC, et al: Chestnut's Obstetric Anesthesia 6th ed, Elsevier, Philadelphia, 2020, pp 540-544
- 11) Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, et al: International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 2018;73:71-92
- 12) Forget P, Borovac JA, Elizabeth M, et al: Transient neurological symptoms(TNS) following spinal anaesthesia with lidocaine versus other local anaesthetics in adult surgical patients: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;12:CD003006
- 13) Jorfeldt L, Löfström B, Pernow B, et al: The effect of local anaesthetics on the central circulation and respiration in man and dog. *Acta Anaesthesiol Scand* 1968; 12: 153-169
- 14) Neal JM, Barrington MJ, Fettiplace MR, et al: The Third American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity: Executive Summary 2017. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43:113-123
- 15) Rosen MA: Paracervical block for labor analgesia: a brief historic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:S127-130
- 16) Scanlon JW, Brown WU Jr., Weiss JB, et al: Neurobehavioral responses of newborn infants after maternal epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1974; 40: 121-128
- 17) National Institute of Health: Mepivacaine-Drugs and Lactation Database. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501607/> (2020年

12月6日アクセス)

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

モルヒネ塩酸塩水和物 morphine hydrochloride hydrate (別名:塩酸モルヒネ)

●II 鎮痛薬・拮抗薬の「モルヒネ塩酸塩水和物、硫酸塩水和物」の頁へ

●X 小児麻酔薬の「モルヒネ塩酸塩水和物、硫酸塩水和物」の頁へ

●XI ペイン 3. オピオイド・オピオイド拮抗薬の「モルヒネ塩酸塩水和物、硫酸塩水和物」の頁への頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 [「鎮痛薬・拮抗薬」参照](#)(2) 薬効 [「鎮痛薬・拮抗薬」参照](#)

(3) 薬物動態

① 妊娠26～34週の女性に0.13～0.2mg/kgを静注したところ、臍帯静脈血/母体血濃度比はおおよそ1であった¹⁾。② 帝王切開の術後鎮痛を目的とした経静脈患者自己調節鎮痛において、48時間に総量60mgが投与された。母乳中の薬剤濃度の測定値より、新生児のモルヒネ経口摂取量は2.4μg/kg/day、モルヒネ-6-グルクロニドの経口摂取量は73μg/kg/dayと推測された(モルヒネの経口バイオアベイラビリティは35%、モルヒネ-6-グルクロニドは約4%である)。しかし母乳への移行量は個人差が大きかった²⁾。

2) 適応

(1) 術後鎮痛

帝王切開術の術後など

(2) 麻酔における鎮痛

(3) 無痛分娩(適応外使用)

(2)と(3)については他のオピオイドが選択されることが多く、モルヒネが使用されることはまれである。

3) 使用法

(1) 帝王切開術後鎮痛

① 脊髄幹投与

multimodal analgesia法のひとつとして、NSAIDsやアセトアミノフェンに脊髄幹モルヒネを併用する方法がある。脊髄くも膜下投与の場合は、0.1～0.15mg程度を用いる^{3,4)}。硬膜外投与の場合は2～3mgである。脊髄幹投与されたモルヒネは30～60分で効果が発現し、12～24時間の効果をもたらす⁵⁾。

4) 注意点

(1) 母体の呼吸抑制

どの経路で投与されたモルヒネも呼吸抑制のリスクがある。脊髄くも膜下腔や硬膜外腔に投与された場合には、遅発性の呼吸抑制がみられることがあるので注意すべきである。頻度は高くないが重度の呼吸抑制をきたすことがあるので^{6,8)}、脊髄幹への投与後は、12時間程度の呼吸や鎮静度の監視を要する⁹⁾。

(2) 児への影響

① 催奇性

妊娠初期に医療目的で、オピオイド投与を受けた患者で、先天性異常(心疾患、腹壁破裂、二分脊椎など)のリスクが増加した。使用されたオピオイドの中にはモルヒネも含まれている¹⁰⁾。一方、妊娠中にオピオイドを用いても先天性疾患をもたらさないというメタアナリシスもある¹¹⁾。

② 母体投与後に、一時的に、胎児呼吸運動の低下や胎児の一過性頻脈の消失がみられる可能性がある。

③ 分娩間近の産婦に投与すると、出生直後の児に中枢神経抑や呼吸抑制が見られる場合がある¹²⁾。④ 妊娠中に長期間の投与を受けると、出生した児に離脱徴候が見られる場合がある¹²⁾。

⑤ 母乳を介しての影響

添付文書には授乳婦にモルヒネを投与する場合には授乳をさけることとされる。しかし帝王切開術後の経静脈患者自己調節鎮痛法の用量程度であれば、新生児への悪影響は考えにくい¹³⁾。ただし、非オピオイド鎮痛薬を併用し、オピオイド用量を減らすようにする。新生児のフェンタニルによる影響には、傾眠傾向、哺乳不良、筋緊張低下などが考えられる²⁾。

5) 参考文献

- Gerdin E, Rane A, Lindberg B: Transplacental transfer of morphine in man. J Perinat Med 1990;18:305-312
- National institute of Health, Drugs and Lactation Database, Morphine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501237/> (2020年12月16日アクセス)
- Palmer CM, Emerson S, Volgoropolous D, et al: Dose-response relationship of intrathecal morphine for postcesarean analgesia. Anesthesiology 1999;90:437-44

- 4) Sultan P, Halpern SH, Pushpanathan E, et al: The effect of intrathecal morphine dose on outcomes after elective cesarean delivery: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2016;123:154-64 1
2
- 5) Singh SI, Renou S, Marmai KL: The efficacy of 2 doses of epidural morphine for postcesarean delivery analgesia: a randomized noninferiority trial. *Anesth Analg* 2013;117:677-85 3
4
- 6) Kato R, Shimamoto H, Terui K, et al: Delayed respiratory depression associated with 0.15 mg intrathecal morphine for cesarean section: a review of 1915 cases. *J Anesth* 2008;22:112-6 5
6
- 7) Ladha KS, Kato R, Tsen LC, Bateman BT, Okutomi T. A prospective study of post-cesarean delivery hypoxia after spinal anesthesia with intrathecal morphine 150µg. *Int J Obstet Anesth.* 2017;32:48-53 7
8
- 8) Terada S, Irikoma S, Yamashita A, et al: Incidence of respiratory depression after epidural administration of morphine for cesarean delivery: findings using a continuous respiratory rate monitoring system. *Int J Obstet Anesth.* 2019;38:32-6 9
10
- 9) Bauchat JR, Weiniger CF, Sultan P, et al: Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement: Monitoring recommendations for prevention and detection of respiratory depression associated with administration of neuraxial morphine for cesarean delivery analgesia. *Anesth Analg.* 2019;129:458-74 11
12
13
- 10) Broussard CS, Rasmussen SA, Reefhuis J, et al: Maternal treatment with opioid analgesics and risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:314.e1-e11 14
15
- 11) Lind JN, Interrante JD, Ailes EC, et al: Maternal use of opioids during pregnancy and congenital malformations: a systematic review. *Pediatrics* 2017;139:e20164131 16
17
- 12) Australian Government: Prescribing medicine in pregnancy, morphine. <https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database> (2020年12月16日アクセス) 18
19
- 13) Baka NE, Bayoumeu F, Boutroy MJ, et al: Colostrum morphine concentrations during postcesarean intravenous patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 2002;94:184-187 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

リドカイン塩酸塩 lidocaine hydrochloride

●V 局所麻酔薬の「リドカイン塩酸塩」の頁へ ●X 小児麻酔薬の「リドカイン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序 「局所麻酔薬」参照	2
(2) 薬効 「局所麻酔薬」参照	3
(3) 薬物動態	4
① 吸収	5
正常妊婦と妊娠糖尿病妊婦に2%リドカイン塩酸塩200mgを硬膜外投与したとき、リドカインと活性を有する代謝産物(モノエチルグリシンキシリジド monoethyl glycinexylidide ; MEGX)のクリアランスは妊娠糖尿病妊婦において低下した ¹⁾ 。	6
② 胎盤通過性	8
臍帯静脈血中濃度と母体動脈血中濃度の比(UV/MA比)は 0.55で胎盤を通過する ²⁾ 。	9
2) 適応	10
(1) 硬膜外麻酔／鎮痛：帝王切開術、無痛分娩(適応外使用)	11
(2) 伝達麻酔：陰部神経ブロック、傍頸管ブロックなど	12
(3) 浸潤麻酔	13
(4) 脊髄くも膜下麻酔	14
3) 使用法	15
(1) 帝王切開の硬膜外麻酔	16
L2/3または L3/4より2%リドカイン15～20mLを少量分割投与する。フェンタニル50～100μgを添加することにより麻酔効果が増強する。無痛分娩で使用中の硬膜外カテーテルを用いて緊急帝王切開に移行する場合は、2%リドカイン15mL程度を少量分割投与する。	17
(2) 無痛分娩の硬膜外鎮痛	18
プロピバカイン、レボプロピバカイン、ロピバカインなどの分離麻酔に優れた局所麻酔薬を投与することが多い。リドカインの硬膜外投与は試験投与などに限られる。	19
(3) 添加薬物	20
次の薬物の添加投与が可能である。	21
① アドレナリン	22
一般に局所麻酔薬にアドレナリンなどの血管収縮薬を添加すると、薬物の吸収濃度を遅らせ、最大血中濃度が低下することにより、局所麻酔薬中毒の可能性を低下させる。アドレナリンを5μg/mL添加するとリドカインの作用時間は約2倍に延長する ³⁾ 。	23
② 炭酸水素ナトリウム	24
リドカインに炭酸水素ナトリウムを添加し、局所麻酔薬をアルカリ化することで非荷電型塩基の形成と神経膜浸透を促進し、効果発現が早まる ⁴⁾ 。	25
③ フェンタニル	26
リドカインにフェンタニルを添加し、硬膜外投与することにより作用発現が早まり鎮痛効果が高まる。	27
(4) 試験投与	28
非妊娠成人においてアドレナリン15μg添加利ドカインを投与した場合、20bpm以上の心拍数増加を認めると血管内投与の感度は100% ⁵⁾ で、リドカイン45mgとアドレナリン15μgを投与した場合、4分以内に下肢挙上困難を認めると脊髄くも膜下投与の感度は100%である ⁶⁾ 。無痛分娩における試験投与については、分娩中は疼痛による頰脈によって試験投与の感度が低下すること、血管内やくも膜下投与となった場合の児への影響が多岐であることから、実際に投与する薬液を注意深く観察しながら少量分割投与することで試験投与とする方法が合理的である ⁷⁾ 。	29
(5) 伝達麻酔	30
分娩第二期の鎮痛として陰部神経ブロックを行う場合、1%リドカインを左右に7-10mLずつ(合計14-20mL)投与する ⁸⁾ 。傍頸管ブロックを行う場合は1%リドカインを左右に2.5-5mLずつ(合計5-10mL)を投与する ⁹⁾ 。	31
(6) 脊髄くも膜下麻酔	32
高濃度リドカインの神経毒性の観点から、脊髄くも膜下麻酔ではほとんど使用されない。	33
4) 注意点	34
(1) 低血圧	35
	36
	37
	38
	39
	40
	41
	42
	43
	44
	45
	46
	47

脊髄麻酔は交感神経遮断から血圧低下をきたす。特に妊婦は増大した妊娠子宮により仰臥位低血圧症候群をきたし、低血圧となりやすい。母体低血圧は子宮胎盤血流減少を招いて児の状態を悪化させる危険性があるため、最大限予防する必要がある。晶質液や膠質液の急速輸液、子宮左方移動、昇圧薬(フェニレフリン、エフェドリンなど)で予防・治療する。

(2) アドレナリンの添加

添付文書には、硬膜外麻酔における基準最高使用量は2%リドカイン200mg、8万倍アドレナリン添加2%リドカイン500mgとある。帝王切開の硬膜外麻酔では2%リドカイン15~20mL(300~400mg)を必要とするため、アドレナリン添加が必須となる。

(3) 局所麻酔薬に対する感受性

①妊婦は非妊娠女性に比べて、脊髄局所麻酔薬の必要量が少ないことが知られる。

②新生児では、 α 1-酸性糖蛋白が少ないため薬理学活性を有する蛋白非結合型リドカインの比率が増す。その結果、局所麻酔薬の影響が強くあらわれる可能性がある。

③胎児のアンドーシスがみられる場合、母体からの胎児移行率は増加する⁹⁾。

(4) 一過性神経徴候

一般人/妊婦におけるリドカインのTNS発症リスクは、他の局所麻酔薬と比較して高い(リドカインと比較した発症リスク(RR): プロバカイン0.16、レボプロバカイン0.13、ロビバカイン0.10)¹⁰⁾。

(5) 局所麻酔薬中毒

①一般人における中毒域は5-10 μ g/mLである¹¹⁾。

②痙攣や循環虚脱などの重篤な局所麻酔薬中毒症状を発現した場合は、脂肪乳剤の投与が有効な可能性がある¹²⁾。

(6) 胎児徐脈

分娩第一期の鎮痛として各種局所麻酔薬による傍頸管ブロックを実施すると、胎児徐脈を15%に認める¹³⁾。

(7) 催奇形性

催奇形性に関するヒトの妊婦のデータはない。

(8) 母乳移行

リドカインの静脈投与、硬膜外投与、および高用量の浸潤麻酔による母乳中のリドカイン濃度は低く、乳児に悪影響を及ぼすことないと考えられる¹⁴⁾。

5) 参考文献

- 1) Moisés EC, Duarte Lde B, Cavalli Rde C, et al: Pharmacokinetics of lidocaine and its metabolite in peridural anesthesia administered to pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 1189-1196
- 2) Shnider SM, Way EL: The kinetics of transfer of lidocaine (Xylocaine) across the human placenta. *Anesthesiology* 1968;29:944-950
- 3) Lin Y, Liu S. Local anesthetics. Barash P, Cullen B, Stoelting R, et al. *Clinical Anesthesia*. 8th ed. Wolters Kluwer: Philadelphia; 2017:564-583
- 4) Wong K, Strichartz GR, Raymond SA: On the mechanisms of potentiation of local anesthetics by bicarbonate buffer: drug structure-activity studies on isolated peripheral nerve. *Anesth Analg* 1993;76:131-143
- 5) Guinard JP, Mulroy MF, Carpenter RL, et al: Test doses: optimal epinephrine content with and without acute beta-adrenergic blockade. *Anesthesiology* 1990;73:386-392
- 6) Colonna-Romano P, Padolina R, Lingaraju N, et al: Diagnostic accuracy of an intrathecal test dose in epidural analgesia. *Can J Anaesth* 1994;41:572-574
- 7) Massoth C, Wenk M: Epidural test dose in obstetric patients: should we still use it? *Curr Opin Anaesthesiol* 2019;32:263-267
- 8) Chestnut DH. *Alternative Regional Analgesic Techniques for Labor and Vaginal Delivery*. In Chestnut DH, Wong WA, Tsen LC, et al: *Chestnut's Obstetric Anesthesia* 6th ed, Elsevier, Philadelphia, 2020, pp??
- 9) Johnson RF, Herman NL, Johnson HV, et al: Effects of fetal pH on local anesthetic transfer across the human placenta. *Anesthesiology* 1996;85:608-615
- 10) Forget P, Borovac JA, Elizabeth M et al: Transient neurological symptoms(TNS) following spinal anaesthesia with lidocaine versus other local anaesthetics in adult surgical patients: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;12:CD003006
- 11) Neal JM, Barrington MJ, Fettiplace MR, et al: The Third American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity: Executive Summary 2017. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43:113-123
- 12) Rosen MA: Paracervical block for labor analgesia: a brief historic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:S127-130
- 13) National Institute of Health: Lidocaine-Drugs and Lactation Database. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501230/> (2020年12月6日アクセス)

レボブピバカイン塩酸塩 levobupivacaine hydrochloride

●V 局所麻酔薬の「レボブピバカイン塩酸塩」の頁へ ●X 小児麻酔薬の「レボブピバカイン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 [「局所麻酔薬」参照](#)

(2) 薬効 [「局所麻酔薬」参照](#)

(3) 薬物動態

① 吸収

予定帝王切開患者において0.5%レボブピバカイン30mLを硬膜外投与すると、投与30分後に最高血中濃度 1.017 μ g/mLに達した¹⁾。

② 分布容積

予定帝王切開患者において0.25%レボブピバカイン40mL(アドレナリン5 μ g/mL添加)を用いて腹横筋膜面ブロックを実施したところ、分布容積は一般成人男性の約1.8倍だった²⁾。

③ 胎盤通過性

臍帯静脈血中濃度と母体静脈血中濃度の比(UV/MV比)は0.30で胎盤を通過する³⁾。

④ 母乳移行

予定帝王切開患者において0.5%レボブピバカイン16 \pm 2mL(平均値 \pm SD)を硬膜外投与すると、レボブピバカインは投与30分後から母乳中に検出され、約2時間後に最高母乳中濃度0.25 μ g/mLに達した。母乳中濃度と母体血中濃度の比(M/P比)は0.34 \pm 0.13だった⁴⁾。

⑤ 最小局所麻酔薬濃度(minimum local analgesic concentration : MLAC)

無痛分娩においてレボブピバカインを20mL投与したところ、分娩第1期の妊婦のうち50%で有効な最小局所麻酔薬濃度は0.083-0.087%だった^{4,5)}。

2) 適応

(1) 硬膜外麻酔／鎮痛：帝王切開、術後鎮痛、無痛分娩(適応外使用)

(2) 伝達麻酔

(3) 浸潤麻酔

3) 用法

(1) 帝王切開の硬膜外麻酔

L2/3またはL3/4より0.5%レボブピバカイン15~25mLを少量分割投与する⁶⁾。フェンタニル50~100 μ gを添加することにより麻酔効果が増強する。無痛分娩の硬膜外カテーテルを用いて緊急帝王切開に移行する場合は、0.5%レボブピバカイン15~20mLを少量分割投与する⁶⁾。

(2) 無痛分娩の硬膜外鎮痛

① 初期鎮痛として0.0625~0.125%レボブピバカイン10-15mLを少量分割投与する⁶⁾。フェンタニル50 μ g程度を添加することでレボブピバカインの必要量を減らすことできる⁷⁾。

② 維持鎮痛として、フェンタニル(2 μ g/mL程度)を添加した0.05%~0.125%のレボブピバカインを、1時間あたり10mL程度投与する⁶⁾。

疼痛の程度により0.0625%~0.25%レボブピバカインを追加投与する。レボブピバカインにフェンタニル2 μ g/mLを添加するとMLACが0.091%から0.047%に低下するとの報告がある⁸⁾。

(3) 術後鎮痛

帝王切開の術後鎮痛として、フェンタニル2 μ g/mL添加の0.06%~0.1%レボブピバカインを、患者自己調節鎮痛法を用いて硬膜外投与すると有効な鎮痛を得ることができる⁹⁾。期待する疼痛遮断域、手術部位、年齢、身長、体重、全身状態等により投与量を調節する。運動神経遮断が顕著な場合には濃度を減じる必要がある。

4) 注意点

(1) 添加薬物

レボブピバカインに血管収縮薬(アドレナリン)を添加しても、作用持続時間の延長および麻酔鎮痛効果の増強は認められない^{10,11)}。

(2) 低血圧

脊髄幹麻酔は交感神経遮断から血圧低下をきたす。特に妊婦は増大した妊娠子宮により仰臥位低血圧症候群をきたし、低血圧となりやすい。母体低血圧は子宮胎盤血流減少を招いて児の状態を悪化させる危険性があるため、最大限予防する必要がある。晶質液や膠質液の急速輸液、子宮左方移動、昇圧薬(フェニレフリン、エフェドリンなど)で予防・治療する¹²⁾。

(3) 局所麻酔薬に対する感受性

- ①妊婦は非妊娠女性に比べて、脊髄幹局所麻酔薬の必要量が少ないことが知られる。 1
- ②新生児では、 α 1-酸性糖蛋白が少ないため薬理学活性を有する蛋白非結合型レボブピバカインの比率が増す。その結果、局所麻酔薬の影響が強くあらわれる可能性がある。 2
- ③胎児のアシドーシスがみられる場合、母体からの胎児移行率は増加する¹³⁾。 4
- (4) 局所麻酔薬中毒** 5
- 痙攣や循環虚脱などの重篤な局所麻酔薬中毒症状を発現した場合は、脂肪乳剤の投与が有効な可能性がある¹⁴⁾。 6
- (5) 胎児の徐脈** 7
- 分娩第一期の鎮痛として各種局所麻酔薬による傍頸管ブロックを実施すると、胎児の徐脈を15%に認める¹⁵⁾。局所麻酔薬の注射部位近傍には、子宮動静脈、胎児先進部があるため、血管内誤中による母体心停止の危険性、胎児に吸収されることによる胎児の徐脈、周産期死亡の危険性がある¹⁴⁶⁾。添付文書には「傍頸管ブロックには使用しないこと」とある。 8
- (6) 催奇形性** 11
- 妊娠前から妊娠末期にかけてレボブピバカイン30mg/kgを皮下注したラットおよび、妊娠成立後から妊娠末期にかけてレボブピバカイン18mg/kgを皮下注したラット、および20mg/kgを皮下注したウサギにおいて、催奇形性を認めなかった¹⁷⁾。 12
- (7) 授乳** 14
- 授乳婦へレボブピバカインを投与した場合に母乳に分泌される濃度は低く、生物学的利用能も低いいため、授乳中でも安全に使用できる¹⁸⁾。 15
- (8) レボブピバカインには3種類の製剤(0.25%、0.5%、0.75%)が存在し、それぞれに保険適用が異なるので注意する。すなわち、0.25%、0.75%製剤は硬膜外麻酔、0.5%製剤は伝達麻酔である。添付文書の記載には、0.75%製剤では「妊婦への投与は可能な限り避けること。特に帝王切開などの産科手術及び子宮頸管傍ブロックへは使用しないこと」、0.25%製剤/0.5%製剤では「子宮頸管傍ブロックへは使用しないこと」とある。** 16
- 5) 参考文献 21
- 1) Bader AM, Tsen LC, Camann WR, et al: Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of 0.5% epidural levobupivacaine versus bupivacaine for cesarean delivery. *Anesthesiology* 1999;90:1596-1601 22
- 2) Lacassie HJ, Rolle A, Cortinez LI, et al: Pharmacokinetics of levobupivacaine with epinephrine in transversus abdominis plane block for postoperative analgesia after Caesarean section. *Br J Anaesth* 2018;121:469-475 24
- 3) Bolat E, Bestas A, Bayar MK, et al: Evaluation of levobupivacaine passage to breast milk following epidural anesthesia for cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth* 2014;23:217-221 26
- 4) Lyons G, Columb M, Wilson RC: Epidural pain relief in labour: potencies of levobupivacaine and racemic bupivacaine. *Br J Anaesth* 1998;81:899-901 28
- 5) Polley LS, Columb MO, Naughton NN: Relative analgesic potencies of levobupivacaine and ropivacaine for epidural analgesia in labor. *Anesthesiology* 2003;99:1354-8 30
- 6) Tsen LC and Bateman BT: Anesthesia for Cesarean Delivery. In Chestnut DH, Wong WA, Tsen LC, et al: Chestnut's Obstetric Anesthesia 6th ed, Elsevier, Philadelphia, 2020, pp568-626 32
- 7) Wong CA: Epidural and Spinal Analgesia: Anesthesia for Labor and Vaginal Delivery. In Chestnut DH, Wong WA, Tsen LC, et al: Chestnut's Obstetric Anesthesia 6th ed, Elsevier, Philadelphia, 2020, pp474-539 34
- 8) Robinson AP, Lyons GR, Wilson RC: Levobupivacaine for epidural analgesia in labor: the sparing effect of epidural fentanyl. *Anesth Analg* 2001;92:410-414 36
- 9) Chen SY, Liu FL, Cherng YG: Patient-controlled epidural levobupivacaine with or without fentanyl for post-cesarean section pain relief. *Biomed Res Int* 2014;965152 38
- 10) Bader AM, Tsen LC, Camann WR, et al : Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of 0.5% epidural levobupivacaine versus bupivacaine for cesarean delivery. *Anesthesiology* 1999;90:1596-1601 40
- 11) Kopacz DJ, Helman JD, Nussbaum CE, et al : Comparison of epidural levobupivacaine 0.5% with or without epinephrine for lumbar spine surgery. *Anesth Analg* 2001;93:755-760 42
- 12) Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, et al: International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 2018;73:71-92 44
- 13) Johnson RF, Herman NL, Johnson HV, et al: Effects of fetal pH on local anesthetic transfer across the human placenta. *Anesthesiology* 1996;85:608-615 46
- 14) Neal JM, Barrington MJ, Fettiplace MR, et al: The Third American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity: Executive Summary 2017. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43:113-123 48
- 15) Rosen MA: Paracervical block for labor analgesia: a brief historic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:S127-130 50
- 16) 照井克生 監訳 : BWH産科の麻酔. *メディカル・サイエンス・インターナショナル*, 1997, pp50 51

17) 医薬品医療機器総合機構. 医薬品インタビューフォーム：レボブピバカイン (0.25%, 0.5%, 0.75%)	1
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/ivakuSearch/ (2020年11月27日アクセス)	2
18) National Institute of Health: Lidocaine-Drugs and Lactation Database. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501605/ (2020年12月9日アクセス)	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

レミフェンタニル塩酸塩 remifentanil hydrochloride

(別名:塩酸レミフェンタニル)

●II 鎮痛薬・拮抗薬の「レミフェンタニル塩酸塩」の頁へ

●X 小児麻酔薬の「レミフェンタニル塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 [「鎮痛薬・拮抗薬」参照](#)(2) 薬効 [「鎮痛薬・拮抗薬」参照](#)

(3) 薬物動態

- 本薬は比較的分子量が小さく(約413)、脂溶性が高いために胎盤を移行する¹⁾。
- 全身麻酔下の帝王切開術の麻酔導入時にレミフェンタニル1 μ g/kgの単回静注を併用した20例の臍帯動脈血中濃度/母体動脈血中濃度比は 0.73 ± 0.17 、臍帯動脈血中濃度/臍帯静脈血中濃度比は 0.60 ± 0.23 であった²⁾。
- 硬膜外麻酔下に帝王切開術を施行した19例にレミフェンタニル持続静注(0.1 μ g/kg/min)を併用した研究では、児娩出時の本薬の臍帯動脈血中濃度/母体動脈血中濃度比は 0.88 ± 0.78 であった³⁾。またこの報告では臍帯動脈血中濃度/臍帯静脈血中濃度比は 0.29 ± 0.07 とされており、レミフェンタニルは胎盤移行するが、急速に代謝されるか分布容積が大きいために、胎児の血中濃度は急速に減少すると考えられる³⁾。
- 帝王切開の全身麻酔の導入にプロポフォール1mg/kgおよびレミフェンタニル1 μ g/kgを投与し麻酔維持にプロポフォール3mg/kg/hおよびレミフェンタニル7 μ g/kg/hを使用した研究において、全身麻酔導入から児娩出までの時間(I-D時間)が短時間の群(6.9 ± 1.2 分)(以下mean \pm SD)と長時間の群(18.0 ± 1.9 分)を比較すると、レミフェンタニルの臍帯動脈血中濃度/母体動脈血中濃度比に有意差はなく(長時間群 0.63 ± 0.07 、短時間群 0.65 ± 0.09)、児のApgarスコアおよびNACSスコアにも有意差はなかった。超短時間作用型の麻酔薬であるプロポフォールおよびレミフェンタニルを用いた帝王切開の全身麻酔では、I-D時間の延長による児への悪影響は少ないのかも示れない⁴⁾。
- 本薬は比較的分子量が小さく(約413)、脂溶性が高いために母乳に移行すると考えられる¹⁾。

2) 適応

- (1) 全身麻酔の導入および維持における鎮痛
- (2) 無痛分娩(適応外使用)
- (3) 脊髄幹麻酔の鎮痛・鎮静補助(適応外使用)
- (4) 検査、処置における鎮痛・鎮静補助(適応外使用)

3) 使用法

(1) 全身麻酔の導入および維持における鎮痛

①単回静注

副作用である筋硬直や血圧低下、徐脈が生じる可能性があるため、注意が必要である。

- a) 健康な妊婦の帝王切開術の全身麻酔導入時、レミフェンタニル0.5～1 μ g/kgを30～60秒かけて単回静注する。レミフェンタニル1 μ g/kgの単回静注は、全身麻酔導入時の血行動態の変動を抑える²⁾。
- b) 重症妊娠高血圧症候群における全身麻酔の帝王切開術では、麻酔導入時の血圧上昇を抑えることが必要となる。チオペンタールおよびスキサメトニウムを用いた重症妊娠高血圧症候群に対する全身麻酔導入での血圧上昇を抑えるレミフェンタニルのED95は、1.34 μ g/kg(95%信頼区間1.04～2.19)と報告されている⁵⁾。しかし重症妊娠高血圧症候群では、レミフェンタニル1 μ g/kgの投与量であっても母体血圧が下がることもあるので注意して使用する⁶⁾。

②持続静注

- a) 帝王切開術の全身麻酔維持における鎮痛薬としてレミフェンタニルの持続静注を使用する場合、0.05～0.5 μ g/kg/minの速度で開始する。帝王切開術の全身麻酔において、レミフェンタニル0.5 μ g/kg静注後、0.15 μ g/kg/minの持続投与を行った報告では、母体のストレスホルモンであるACTHの上昇を抑制した⁷⁾。
- b) 帝王切開術の全身麻酔においてプロポフォールTCI(Target Controlled Infusion)に、レミフェンタニルを併用した報告がある。プロポフォールは目標血中濃度5 μ g/mLで開始し、気管挿管後2.5 μ g/mLに下げた。レミフェンタニルは0.5 μ g/kgを静注してから0.2 μ g/kg/minにて持続投与した。この麻酔方法で10名を検討したところ、2名に低血圧がみられた。児は6名に補助呼吸を必要としたが、補助呼吸を必要としたのは全例出生後5分以内であった⁸⁾。

(2) 無痛分娩

①持続投与を行わないPCA

レミフェンタニルのボーラス量0.2～0.8 μ g/kg、ロックアウト時間2～3分の設定で、有効な鎮痛を得られたとする報告が多い。少量で開始し、必要に応じて漸増させる。レミフェンタニルPCA群(ボーラス量40 μ g、ロックアウト時間2分)(n=201)とペチジン筋注群(n=199)を比較した「RESPIITE トライア

ル」によると、鎮痛不十分のため硬膜外鎮痛に転向した割合はレミフェンタニルPCA群ではベチジン群の半数であった(19%vs41%)。レミフェンタニルPCA群では鎮痛効果は良好であったが、酸素投与を必要とした産婦はレミフェンタニル群で有意に多かった⁹⁾。英国のレビューでは、ボーラス量40~50 μg 、ロックアウト時間1~2分、持続投与なしというPCA設定が推奨されているが¹⁰⁾、日本人に使用する場合は欧米人との体格の相違を考慮すべきかもしれない。

②持続投与を行うPCA

持続投与を併用したPCAの設定では、ボーラス量0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、ロックアウト時間2分、持続投与量0.025 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ にて開始し、鎮痛効果が不十分であれば持続投与量を0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ まで漸増させる方法の有用性が報告されている¹¹⁾。

(3) 脊髄幹麻酔時の鎮痛・鎮静補助

①脊髄幹麻酔施行時の鎮痛・鎮静補助

a) 産痛が強く脊髄幹麻酔を施行する体位が取れなかった患者に、レミフェンタニルを0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の持続静注を開始し、0.1~0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の投与速度で硬膜外カテーテル留置終了まで維持したところ、患者の産痛は数分で和らいで硬膜外麻酔カテーテルを安全に留置できたとの報告がある。なお母児にレミフェンタニルの副作用を認めなかった¹²⁾。

b) 帝王切開術が予定されたが病的肥満(BMI=41 kg/m^2)に加えて脊髄幹麻酔の穿刺に対する強い不安のために、脊髄くも膜下麻酔を受ける体位が取れなかった患者に、レミフェンタニル0.05~0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で持続静注を行ったところ、患者は数分で体位を取ることができた。なお母児にレミフェンタニルの副作用を認めなかった¹³⁾。

②脊髄幹麻酔による帝王切開術中の鎮痛・鎮静補助

a) 硬膜外麻酔による帝王切開術を受ける患者を2群に分け、鎮痛・鎮静補助としてレミフェンタニル持続静注を行う群(0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で開始、必要に応じて0.025 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ずつ増量し、最大で0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)と、硬膜外麻酔トッパーアップ群にしたところ、レミフェンタニル群が有意に快適スコアが高く、疼痛スコアが低かった。母児の有害事象に有意差はなかった¹⁴⁾。

b) 双胎間輸血症候群における胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術の際、脊髄くも膜下硬膜外併用麻酔に加えて、レミフェンタニルの持続静注(0.1~0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)を併用したところ、良好な母体の鎮痛・鎮静に加えて、胎児の良好な不動化が得られたとの報告がある¹⁵⁾。

(4) 検査、処置における鎮痛・鎮静補助

①経膈超音波ガイド下採卵術の麻酔

不妊治療における経膈超音波ガイド下採卵術の麻酔として、レミフェンタニル群(0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)とデクスメトミジン群(1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)を比較したところ、レミフェンタニル群は有意にプロポフォールのレスキュー投与が少なく、妊娠率に有意差はなかった¹⁶⁾。

②骨盤位に対する外回転術の麻酔

骨盤位に対する外回転術の際、レミフェンタニル群(持続静注0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を3分間行った後、PCA(ボーラス量0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、ロックアウト時間4分間))とコントロール群を比較したところ、レミフェンタニル群が術中の疼痛が少なく、成功率も高かった(56.9%vs38.9% (P=0.03))¹⁷⁾。

4) 注意点

(1) 無痛分娩で投与する場合

①レミフェンタニル投与にあたっては、原則としてあらかじめ絶食させておく。

②本薬は母体および新生児の呼吸循環抑制を引き起こす可能性があるため、分娩フロアにおいて本薬を使用する場合、母体の酸素飽和度モニターの使用および、患者：看護職員=1：1の看護体制が推奨されており、母体および新生児の蘇生ができる体制(気管挿管を含む蘇生器具、酸素・ナロキソンを含む救急薬剤、分娩時の新生児蘇生に熟練した医療従事者の立会い)が望ましい¹⁸⁾。

(2) 催奇形性

動物実験において催奇形性は認められていない。ヒトにおける催奇性データはない¹⁾。

(3) 分娩時の投与による児への影響

●チオペンタール・スキサメトニウムを用いた帝王切開術の全身麻酔導入時にレミフェンタニル1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静注したところ、20例中2例の児に補助呼吸およびナロキシンの投与を必要とした²⁾。

●チオペンタール・スキサメトニウムを用いた帝王切開術の患者を二群に分け、レミフェンタニル群では全身麻酔導入時に1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静注した。コントロール群と比較してみると、児のApgarスコアは1分値はレミフェンタニル群が有意に低かったが、5分値では有意差はなかった。レミフェンタニル群には皮膚刺激や呼吸刺激を与えなければならない児が有意に多かったが、気管挿管やnasal CPAPの頻度に有意差はなかった。レミフェンタニル単回投与による児の抑制は短時間と考えられた¹⁹⁾。

●全身麻酔下の帝王切開術において、プロポフォール持続静注に併用して、レミフェンタニル0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ をボーラス投与した後0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を持続静注したところ、娩出された児の13例中6例に一時的な呼吸補助を必要とした⁸⁾。また、チオペンタール・スキサメトニウムにて全身麻酔を導入した帝王切開術に、本薬の持続静注を0.1~1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の速度で児娩出まで行ったところ、娩出した児に一時的な呼吸抑制および筋硬直があらわれた²⁰⁾。

●経膈分娩の鎮痛にレミフェンタニルを用いた場合、投与開始30分以内に17例中5例に胎児心拍数モニターの異常(基線細変動の減少、

早期一過性徐脈)を認めたが、その後は改善した。児のApgarスコアは一例を除いて8点以上であった²¹⁾。この胎児心拍数モニターの異常が胎児の状態悪化を示唆するかは明らかではない。

(4) 母乳移行^{1,22)}

- a) 授乳婦の児への影響に関する研究は行われていない。
- b) 半減期が非常に短いため、無痛分娩や手術麻酔でレミフェンタニルの投与を受けた母体が2～3時間後に授乳を行っても児に有害事象を引き起こす可能性は低いと考えられる。

5) 参考文献

- 1) Briggs GG, Freeman RK, Towers CV, et al: Remifentanyl. Drugs in Pregnancy and Lactation. 12th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2021
- 2) Ngan Kee WD, Khaw KS, Ma KC, et al : Maternal and neonatal effects of remifentanyl at induction of general anesthesia for caesarean delivery. Anesthesiology 2006;104:14-20
- 3) Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, et al : Intravenous remifentanyl : placental transfer, maternal and neonatal effects. Anesthesiology 1998;88:1467-1474
- 4) Hu L, Pan J, Zhang S, et al : Propofol in combination with remifentanyl for cesarean section: Placental transfer and effect on mothers and newborns at different induction to delivery intervals. Taiwan J Obstet Gynecol 2017;56:521-526
- 5) Yoo KY, Kang DH, Jeong H, et al : A dose-response study of remifentanyl for attenuation of the hypertensive response to laryngoscopy and tracheal intubation in severely preeclamptic women undergoing caesarean delivery under general anaesthesia. Int J Obstet Anesth 2013;22:10-18
- 6) Park BY, Jeong CW, Jang EA, et al : Dose-related attenuation of cardiovascular responses to tracheal intubation by intravenous remifentanyl bolus in sever pre-eclamptic patients undergoing Caesarean delivery. Br J Anaesth 2011;106:82-87
- 7) Draisci G, Valente A, Suppa E, et al. : Remifentanyl for cesarean section under general anaesthesia: effects on maternal stress hormone secretion and neonatal well-being: a randomized trial. Int J Obstet Anesth 2008;17:130-136
- 8) Van de Velde M, Teunkens A, Kuypers M, et al : General anaesthesia with target controlled infusion of propofol for planned caesarean section : maternal and neonatal effects of a remifentanyl-based technique. Int J Obstet Anesth 2004;13:153-158
- 9) Wilson MJA, MacArthur C, Hewitt CA, et al : Intravenous remifentanyl patient-controlled analgesia versus intramuscular pethidine for pain relief in labour (RESPITE): an open-label, multicentre, randomized controlled trial. Lancet 2018;392:662-672
- 10) Hill D : Remifentanyl in obstetrics. Curr Opin Anaesthesiol 2008;21:270-274
- 11) Balki M, Kasodekar S, Dhumne S, et al : Remifentanyl patient controlled analgesia for labor : optimizing drug delivery regimens. Can J Anesth 2007;54:626-633
- 12) Brada SA, Egan TD, Viscomi CM : The use of remifentanyl infusion to facilitate epidural catheter placement in a parturient : a case report with pharmacokinetic simulations. Int J Obstet Anesth 1998;7:124-127 (症例報告)
- 13) Mastan M, Mukherjee S, Sirag A : Role of remifentanyl for elective caesarean section in a morbidly obese, needle-phobic parturient. Int J Obstet Anesth 2006;15:177 (症例報告)
- 14) Yan W, Xiong Y, Yao Y, et al : Continuous intravenous infusion of remifentanyl improves the experience of parturient undergoing repeated cesarean section under epidural anesthesia, a prospective, randomized study. BMC Anesthesiol 2019;19:243
- 15) Van de Velde M, Van Schoubroeck D, Lewi LE, et al : Remifentanyl for fetal immobilization and maternal sedation during fetoscopic surgery : a randomized, double-blind comparison with diazepam. Anesth Analg 2005;101:251-258
- 16) Matsota P, Sidiropoulou T, Vrantza T, et al : Comparison of two different sedation protocols during transvaginal oocyte retrieval: Effects on propofol consumption and IVF outcome: A prospective cohort study. J Clin Med 2021;9:63
- 17) Wang ZH, Yang Y, Xu GP, et al : Remifentanyl analgesia during external cephalic version for breech presentation in nulliparous women at term. Medicine (Baltimore) 2019;96 e6256
- 18) Ohashi Y, Baghirzada L, Sumikura H, et al : J Anesth 2016;30:1020-1030
- 19) Noskova P, Blaha J, Bakhouch H, et al : Neonatal effect of remifentanyl in general anaesthesia for caesarean section: a randomized trial. BMC Anesthesiol 2015;15:38
- 20) Carvalho B, Mirikitani EJ, Lyell D, et al : Neonatal chest wall rigidity following the use of remifentanyl for caesarean delivery in a patient with autoimmune hepatitis and thrombocytopenia. Int J Obstet Anesth 2004;13:53-56 (症例報告)
- 21) Volman P, Akural EI, Raudaskoski T, et al : Remifentanyl in obstetric analgesia : a dose finding study. Anesth Analg 2002;94:913-917
- 22) National Institute of Health. Drugs and Lactation Database. Remifentanyl. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501253/> (2022年1月30日閲覧)

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

●VI 筋弛緩薬・拮抗薬および輸液の「ロクロニウム臭化物」の頁へ

●X 小児麻酔薬の「ロクロニウム臭化物」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 [「筋弛緩薬・拮抗薬」参照](#)

(2) 薬効 [「筋弛緩薬・拮抗薬」参照](#)

(3) 薬物動態 [「筋弛緩薬・拮抗薬」参照](#)

①胎盤移行

帝王切開術の全身麻酔においてロクロニウム0.6mg/kgを投与したところ(n=40)、臍帯動脈血中濃度/母体動脈血中濃度比は0.16であった¹⁾。分子量は610と小さいが、生理的pHではイオン化しているため、胎盤移行する量は限られると考えられる²⁾。

②母乳移行

ロクロニウムの分子量は610と小さいが、半減期が短く、生理的pHではイオン化しているため、母乳の経口摂取により児に吸収される量は少ないと考えられる³⁾。

2) 適応 [「筋弛緩薬・拮抗薬」参照](#)

3) 使用法

(1) 麻酔導入時の投与量

帝王切開術の迅速導入におけるロクロニウム投与量は1~1.2mg/kg程度が推奨される。

①ロクロニウム1mg/kg

帝王切開術の全身麻酔での迅速導入において、チオペンタール5mg/kgとロクロニウム1mg/kgまたはスキサメトニウム1mg/kgを投与して1分後に気管挿管を試みたところ(n=40)、ロクロニウム群の95%の症例が気管挿管に適した状態となり、スキサメトニウム群と有意差がなかった⁴⁾。帝王切開術の全身麻酔の迅速導入において、プロポフォール2mg/kgとロクロニウム1mg/kg(n=120)またはスキサメトニウム1mg/kg(n=120)を比較した研究によると、単収縮高がコントロールの10%まで減弱する時間は、ロクロニウム群では中央値59秒(最小値~最大値:22~170秒)、スキサメトニウム群では中央値56秒(最小値~最大値:20~258秒)であった。両群間で喉頭鏡を挿入する抵抗や喉頭展開による視野(Cormack-Lehane 分類)に有意差はなかった⁵⁾。

②ロクロニウム1.2mg/kg

帝王切開術の全身麻酔における迅速導入として、チオペンタール5mg/kgとロクロニウム1.2mg/kgを投与した研究では、TOF刺激による反応が消失までの時間は平均71秒(95%信頼区間56~86秒)であった⁶⁾。

(2) priming principle

帝王切開術の全身麻酔において、ロクロニウム0.04mg/kgをpriming doseとして投与し、3分後にチオペンタール2mg/kg、ケタミン1mg/kg、ロクロニウム0.4mg/kgを用いて迅速導入したところ、30秒後には気管挿管に適した状態であったとの症例報告がある⁷⁾。しかし、priming principleは覚醒中の妊産婦に非脱分極性筋弛緩薬の効果が強く発現する可能性や⁸⁾、ロクロニウムを静脈内投与する際の血管痛等の問題点がある。

(3) 生理食塩水フラッシュによるロクロニウム効果発現の迅速化

非妊婦成人において、ロクロニウム0.6mg/kgを静脈内投与した直後に生理食塩水シリンジ20mLでフラッシュすると、効果発現までの時間が約15秒短縮する⁹⁾。非妊婦成人での研究だが、妊婦にも有用かもしれない。

(4) ロクロニウムの追加投与

亜酸化窒素:酸素=1:1、イソフルラン0.5%、モルヒネ、ジアゼパムにて帝王切開術の全身麻酔を維持した40例において、TOFのT2出現時にロクロニウムを0.12mg/kg追加投与したところ、T2が再度出現するまでの時間は13.5±1.6分であった¹⁾。

4) 注意点

(1) 妊婦は非妊婦よりもロクロニウムの作用持続時間が長くなる可能性がある¹⁰⁾。

分娩後4日以内の褥婦と非妊婦、各12例にフェンタニル、プロポフォール、およびロクロニウム0.6mg/kgにて全身麻酔を導入し、酸素、亜酸化窒素、プロポフォールにて全身麻酔を維持したところ、ロクロニウムの投与から最大効果発現までの時間は両群間で差はなかったが(褥婦群95±30秒vs.非妊婦群91±28秒)、作用持続時間(単収縮高25%回復までの時間、褥婦群31.1±3.6分vs.非妊婦群24.9±4.0分)および、拮抗に要する時間(ネオスチグミン・アトロピン硫酸塩を投与して単収縮高が25%から75%まで回復する時間は褥婦群で有意に長かった(褥婦群4.8±0.9分vs.非妊婦群3.2±0.6分)¹⁰⁾。ロクロニウムの投与量を体重ではなくlean body mass(LBM)により決定した投与量を用いた場合、褥婦群と非妊婦群に本薬の作用持続時間および回復時間に有意差はなかったという報告もある¹¹⁾。

(2) ロクロニウム使用時には、スガマデクスを準備しておく。

ロクロニウム1.2mg/kgを帝王切開術の全身麻酔の迅速導入に用いた18例の報告によると、手術終了時(平均手術時間62分)は、全例がTOFカウント2未満であった。しかしスガマデクス4mg/kgの投与によりTOF比が90%以上となるまでの時間は平均86秒(95%信頼区間69～104秒)であり、全例抜管可能であった⁶⁾。ロクロニウム投与直後、困難気道(換気困難・気管挿管困難)に遭遇した際、ロクロニウムの緊急リバースとしてスガマデクスの有用性が知られている。非妊婦の成人55名にロクロニウム1.2mg/kg投与3分後にスガマデクス16mg/kgを投与、あるいはスキサメトニウム1mg/kgをしたところ、TOF比が0.9に回復するまでの時間は、ロクロニウム・スガマデクス群が平均6.2分、スキサメトニウム群は平均10.9分と、ロクロニウム・スガマデクス群の回復時間は有意に短かった¹²⁾。しかし、妊婦においてスガマデクスによるロクロニウムの緊急リバースの有用性は検討されていないので、病的肥満妊婦や妊娠高血圧腎症妊婦など、困難気道が疑われる症例では、脊髄麻酔や意識下挿管など、迅速導入を避ける麻酔計画も考慮されるべきであろう¹³⁾。

(3) 硫酸マグネシウムは、ロクロニウムの効果発現までの時間が短縮させ、作用時間を延長させる可能性がある。

妊娠中は、子癇発作の予防や切迫早産の治療として、帝王切開の術前に硫酸マグネシウムが投与されている場合がある。硫酸マグネシウムは、ロクロニウムの効果発現までの時間が短縮させ、作用時間を延長させる可能性がある¹⁴⁾。妊娠28週の妊婦が硫酸マグネシウム4gを静脈内投与してから2g/hrにて持続静注を受けた後、フェンタニル、チオペンタール、ロクロニウム0.9mg/kgにて全身麻酔を導入し、イソフルラン、酸素、フェンタニルにて全身麻酔を維持したところ、テタヌス後促通を確認するまで110分、TOF刺激T1を確認するまで215分を要したとの症例報告がある¹⁵⁾。

(4) 催奇形性

ヒトにおける器官形成期のデータは不十分である。筋弛緩薬一般に胎児へのリスクは少ないと考えられる²⁾。

(5) 胎盤移行

帝王切開術の全身麻酔の際、チオペンタール4～6mg/kgとロクロニウム0.6mg/kgで迅速導入した場合(n=40)、Apgarスコア1分値が7点未満の児が17.5%(7/40)にみられたが、5分値が7点未満の児はいなかった¹⁾。胎盤移行する量は限られると考えられるが²⁾、新生児が呼吸抑制を起こす可能性は否定できない。ロクロニウムを使用した帝王切開術の場合、新生児の蘇生ができる体制(気管挿管を含む蘇生器具、酸素を含む救急薬剤、分娩時の新生児蘇生に熟練した医療従事者の立会い)が必要であろう。

(6) 母乳移行

生後3～5か月の乳児に授乳を行っている女性4名に、ロクロニウムを使って全身麻酔を行った報告がある。麻酔導入はプロポフォール・レミフェンタニル・ロクロニウム0.5mg/kgで行われ、麻酔維持はキセノンの吸入により57～70分間行われた。術後1.5～5時間で授乳を再開したが、児に影響はなかった¹⁶⁾。ロクロニウムが授乳に与える悪影響は少ないであろう²⁾。

5) 参考文献

- 1) Abouleish E, Abboud T, Lechevalier T, et al : Rocuronium (Org 9426) for Caesarean section. Br J Anaesth 1994;73:336-341
- 2) Briggs GG, Towers CV, Forinash AB : Drugs in pregnancy and lactation, 12th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2022
- 3) Abu-Halaweh SA, Massad IM, Abu-Ali HM, et al : Rapid sequence induction and intubation with 1 mg/kg rocuronium bromide in cesarean section, comparison with suxamethonium. Saudi Med J 2007;28:1393-1396
- 4) Stourac P, Adamus M, Seidlova D, et al : Low-dose or High-dose rocuronium reversed with neostigmine or Sugammadex for cesarean delivery anesthesia: A randomized controlled noninferiority trial of time to tracheal intubation and extubation. Anesth Analg 2016;122:1536-1545
- 5) Williamson RM, Mallaiah S, Barclay P : Rocuronium and Sugammadex for rapid sequence induction of obstetric general anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 2011;55:694-699
- 6) Leykin Y, Pellis T, Zannier G : Thiopental-ketamine association and low dose priming with rocuronium for rapid sequence induction of anaesthesia for elective cesarean section. Minerva Anesthesiol 2006;72:683-688 (症例報告)
- 7) Cherala S, Eddie D, Halpern M, et al : Priming with vecuronium in obstetrics. Anaesthesia 1987;42:1021
- 8) Ishigaki S, Masui K, Kazama T : Saline Flush After Rocuronium Bolus Reduces Onset Time and Prolongs Duration of Effect A Randomized Clinical Trial. Anesth Analg 2016;122:706-711
- 9) Puhlinger FK, Sparr HJ, Mitterschiffthaler, et al : Extended duration of action of rocuronium in postpartum patients. Anesth Analg 1997;84:352-354
- 10) Gin T, Chan MTV, Chan KL, et al : Prolonged neuromuscular block after rocuronium in postpartum patients. Anesth Analg 2002;94:686-689
- 11) Lee C, Jahr JS, Candiotti KA, et al : Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium. Anesthesiology 2009;110:1020-1025
- 12) Richardson MG, Raymond BL : Sugammadex administration in pregnant women and in women of reproductive potential: A narrative review. Anesth Analg 2020;130:1628-1637
- 13) Sun H, Jin T, Wu X, et al : Efficacy of magnesium sulfate as an adjuvant to rocuronium in general anaesthesia: a meta-analysis. J Int

Med Res. 2021;49 1-15	1
14) Gaiser RR, Seem EH : Use of rocuronium in a pregnant patient with an open eye injury, receiving magnesium medication, for preterm labour. Br J Anaesth 1996;77:669-671	2 3
15) Stuttman R, Schafer C, Hilbert P, et al : The breast feeding mother and xenon anaesthesia: four case reports. Breast feeding and xenon anaesthesia. BMC Anesthesiol 2010;10:1	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

ロピバカイン塩酸塩 ropivacaine hydrochloride hydrate

●V 局所麻酔薬の「ロピバカイン塩酸塩」の頁へ ●X 小児麻酔薬の「ロピバカイン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 [「局所麻酔薬」参照](#)

(2) 薬効 [「局所麻酔薬」参照](#)

(3) 薬物動態

① 吸収

予定帝王切開患者において、0.5%ロピバカイン30mL(150mg)を硬膜外投与すると投与30分後に最高血中濃度1.3 μ g/mLに達し、消失半減期は5.2 \pm 0.6時間であった。0.75%ロピバカイン20mL(150mg)を硬膜外投与した場合は投与40分後に最高血中濃度1.47 μ g/mLに達した²⁾。

② 分布容積

ヒツジの研究では、妊娠によって消失半減期は変化しないものの、分布容量は少なくクリアランスも小さくなる³⁾。

③ 胎盤通過性

ロピバカインは胎盤を通過し、臍帯静脈血中濃度と母体静脈血中濃度の比(UV/MV比)は0.31、タンパク非結合型では0.72-0.74である^{1,2)}。

④ 母乳移行

ロピバカインは母乳中へ分泌される。帝王切開術後に0.15%ロピバカインとフェンタニル2 μ g/mLによる硬膜外鎮痛(持続投与6 mL/時、PCA4mL/時、ロックアウトタイム20分)を行うと、投与開始から18、24時間後の母乳中濃度と母体血中濃度の比(M/P比)は0.25 \pm 0.08、0.23 \pm 0.07だった⁴⁾。授乳ラットに14C-ロピバカイン塩酸塩を静脈内投与したときの乳汁中放射能濃度は、母獣血漿中濃度とほぼ同程度で、5分後に最高値を示し、4時間後には約1/10に減少した⁵⁾。

⑤ 最小局所麻酔薬濃度(minimum local analgesic concentration : MLAC)

無痛分娩においてロピバカインを20mL投与したところ、分娩第1期の妊婦のうち50%で有効な最小局所麻酔薬濃度は0.089%だった⁶⁾。

2) 適応

(1) 硬膜外麻酔／鎮痛：帝王切開、術後鎮痛、無痛分娩(適応外使用)

(2) 伝達麻酔

(3) 浸潤麻酔

3) 使用法

(1) 帝王切開の硬膜外麻酔

L2/3またはL3/4より0.5%ロピバカイン15~25mL(75~125mg)を少量分割投与する⁷⁾。フェンタニル50~100 μ gを添加することにより麻酔効果が増強する。無痛分娩の硬膜外カテーテルを用いて緊急帝王切開に移行する場合は、0.5%ロピバカイン15~20mL(75~100 mg)を少量分割投与する⁷⁾。

(2) 無痛分娩の硬膜外鎮痛

① 初期鎮痛として0.08~0.2%ロピバカイン10-15mLを少量分割投与する⁸⁾。フェンタニル50 μ g程度を添加することでロピバカインの必要量を減らすことできる。

② 維持鎮痛として、フェンタニル(2 μ g/mL程度)を添加した0.08%~0.1%のロピバカインを、1時間あたり10mL程度投与する⁸⁾。疼痛の程度により0.1%~0.2%ロピバカインを追加投与する。ロピバカインにスフェンタニル0.75 μ g/mL[日本未発売]を添加するとMLACが0.13%から0.09%に低下するとの報告がある⁹⁾。

(3) 術後鎮痛

帝王切開術の術後鎮痛にはフェンタニルを添加した0.1~0.2%ロピバカインを4~6mL/時で投与することが一般的である。期待する疼痛遮断域、手術部位、年齢、身長、体重、全身状態等により投与量を調節する。運動神経遮断が顕著な場合には濃度を減じる必要がある。

4) 注意点

(1) 低血圧

脊髄幹麻酔は交感神経遮断から血圧低下をきたす。特に妊婦は増大した妊娠子宮により仰臥位低血圧症候群をきたし、低血圧となりやすい。母体低血圧は子宮胎盤血流減少を招いて児の状態を悪化させる危険性があるため、最大限予防する必要がある。晶質液や膠質液の急速輸液、子宮左方移動、昇圧薬(フェニレフリン、エフェドリンなど)で予防・治療する¹⁰⁾。

(2) 局所麻酔薬に対する感受性

① 妊婦は非妊娠女性に比べて、脊髄幹局所麻酔薬の必要量が少ないことが知られる。

②新生児では α 1-酸性糖蛋白が少ないため薬理学活性を有する蛋白非結合型ロピバカインの比率が増す。その結果、局所麻酔薬の影響が強くあらわれる可能性がある。

③胎児のアシドーシスがみられる場合、母体からの胎児移行率は増加する¹¹⁾。

(3) 局所麻酔薬中毒

痙攣や循環虚脱などの重篤な局所麻酔薬中毒症状を発現した場合は、脂肪乳剤の投与が有効な可能性がある¹²⁾。

ヒトが全身性痙攣を示す血漿中総ロピバカイン濃度は1.4~3.6 μ g/mLと推定されており、これ以上では心停止の危険がある¹³⁾。

帝王切開時に1%ロピバカイン20mLを硬膜外投与したところ心停止を起こした症例の報告があり¹⁴⁾。ロピバカインの血中濃度が予想を超えて上昇した(3.62 μ g/mL)ことが示されている。

(4) 胎児の徐脈

分娩第一期の鎮痛として各種局所麻酔薬による傍頸管ブロックを実施すると、胎児の徐脈を15%に認める¹⁵⁾。

(5) 催奇形性

ラットやウサギで硬膜外麻酔での最大許容投与量の1/3倍のロピバカインを器官形成期から産後まで投与した研究では、催奇形性、胎児発育不全、分娩、授乳、新生児活動性、成長に影響はみられなかった¹⁶⁾。

(6) 授乳

授乳婦へロピバカインを投与した場合に母乳に分泌される濃度は低く、生物学的利用能も低いため、授乳中でも安全に使用できる¹⁷⁾。

(7) アドレナリンの添加

硬膜外麻酔及び伝達麻酔時の神経遮断の作用持続時間に関して、ロピバカインはアドレナリン添加による影響をほとんど受けない⁴⁾。

5) 参考文献

- Datta S, Camann W, Bader A, et al: Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of epidural ropivacaine versus bupivacaine for cesarean section. *Anesthesiology* 1995;82:1346-1352
- Morton CP, Bloomfield S, Magnusson A, et al: Ropivacaine 0.75% for extradural anaesthesia in elective caesarean section: an open clinical and pharmacokinetic study in mother and neonate. *Br J Anaesth* 1997;79:3-8
- Santos AC, Arthur GR, Lehning EJ, et al: Comparative pharmacokinetics of ropivacaine and bupivacaine in nonpregnant and pregnant ewes. *Anesth Analg* 1997;85:87-93 (動物実験)
- Matsota PK, Markantonis SL, Fousteri MZ, et al: Excretion of ropivacaine in breast milk during patient-controlled epidural analgesia after cesarean delivery. *Reg Anesth Pain Med* 2009;34:126-129
- 医薬品医療機器総合機構. 医薬品インタビューフォーム : ロピバカイン(0.2%, 0.75%, 1%)
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> (2020年12月16日アクセス)
- Polley LS, Columb MO, Naughton NN, et al: Relative analgesic potencies of levobupivacaine and ropivacaine for epidural analgesia in labor. *Anesthesiology* 2003;99:1354-1358
- Tsen LC and Bateman BT: Anesthesia for Cesarean Delivery. In Chestnut DH, Wong WA, Tsen LC, et al: *Chestnut's Obstetric Anesthesia* 6th ed, Elsevier, Philadelphia, 2020, pp568-626
- Wong CA: Epidural and Spinal Analgesia: Anesthesia for Labor and Vaginal Delivery. In Chestnut DH, Wong WA, Tsen LC, et al: *Chestnut's Obstetric Anesthesia* 6th ed, Elsevier, Philadelphia, 2020, pp474-539
- Palm S, Gertzen W, Ledowski T, et al: Minimum local analgesic dose of plain ropivacaine vs. ropivacaine combined with sufentanil during epidural analgesia for labour. *Anaesthesia* 2001;56:526-529
- Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, et al: International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 2018;73:71-92
- Johnson RF, Herman NL, Johnson HV, et al: Effects of fetal pH on local anesthetic transfer across the human placenta. *Anesthesiology* 1996;85:608-615
- Neal JM, Barrington MJ, Fettiplace MR, et al: The Third American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity: Executive Summary 2017. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43:113-123
- Petitjeans F, Mion G, Puidupin M, et al: Tachycardia and convulsions induced by accidental intravascular ropivacaine injection during sciatic block. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:616-617
- Yonamine R, Fukuda I, Masui K, et al: Case of ropivacaine-induced cardiac arrest during epidural anesthesia for Cesarean section. *Anesthesiology* 2005:A610 (症例報告)
- Rosen MA: Paracervical block for labor analgesia: a brief historic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:S127-130
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ : *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Philadelphia, Lippencott, 2005, pp1436-1437
- National Institute of Health: Lidocaine-Drugs and Lactation Database. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501506/> (2020年12月14日アクセス)

亜酸化窒素 nitrous oxide (別名:笑気)

●IV 吸入麻酔薬の「亜酸化窒素」の頁へ ●X 小児麻酔薬の「亜酸化窒素」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 [「吸入麻酔薬」参照](#)

(2) 薬効 [「吸入麻酔薬」参照](#)

(3) 薬物動態

①胎盤通過性

亜酸化窒素は胎盤を速やかに通過し児と母体の血中濃度は等しくなる。母体が亜酸化窒素を持続吸入して15分後の胎児/母体血中濃度比は0.8であった¹⁾。

②母乳移行性

血漿半減期は3分未満と非常に短いため、母乳から児に移行することはなく授乳中止の必要はない²⁾。

2) 適応

(1) 妊産婦の全身麻酔の導入と維持

(2) 無痛分娩での鎮痛

3) 使用方法

(1) 全身麻酔の導入と維持 [「吸入麻酔薬」参照](#)

(2) 無痛分娩での鎮痛

海外では分娩時の鎮痛薬として用いられている。フェイスマスクやマウスピースを妊婦自身が保持し、50%亜酸化窒素と50%酸素の混合ガスを各陣痛発作が生じる約30秒前から陣痛発作の終わりまで吸入する³⁾。分娩第1～3期のいずれの時期にも使用可能である。陣痛間欠期に不安感がある場合にも適宜吸入可能である。

4) 注意点

(1) 妊娠への影響

余剰ガス排泄装置のない歯科医院で5時間/週以上亜酸化窒素に暴露されていた群では、非暴露群と比較し受胎確率が低下し、自然流産のリスクが増加した。余剰ガス排泄装置のある施設で5時間/週以上亜酸化窒素に暴露されていた群では受胎確率は低下しなかった⁴⁾。

(2) 催奇形性

動物実験では、骨格や内臓の奇形が報告されている^{5,6)}。ヒトでは、妊娠第1～2期に子宮頸管縫縮術や卵巣嚢腫摘出、虫垂切除術など外科手術を受けた患者を調査した。亜酸化窒素を用いた全身麻酔下に手術を受けた患者の児と区域麻酔下に受けた患者の児で、先天性奇形率に差はなかった⁷⁾。

(3) 神経発達に与える影響

亜酸化窒素はNMDA受容体阻害薬であり、幼弱脳の発達障害を引き起こす懸念がある。動物実験では複数の麻酔薬を併用した場合に神経細胞毒性が高まるとの報告がある^{8,9)}。ヒトにおける生後の神経発達への影響に関する報告はない。

(4) 帝王切開時の児への影響

亜酸化窒素は胎盤を速やかに通過する。出生後児の呼吸開始とともに胎児から排出され、半減期は3分未満であり、Apgarスコアに影響はない。

(5) 無痛分娩時の使用

①分娩1～3期の全てで鎮痛法として使用できるが、鎮痛効果には限界がある。

②過去に75%以上の濃度を使用し、妊婦が意識消失し気道維持ができなくなった報告があることから、50%濃度を用いて妊婦自身にマスクやマウスピースを用手保持させる必要がある。バンドなどで顔面にマスクを固定すると過鎮静を生じうる¹⁰⁾。

③内因性オキシトシンレベルに影響せず子宮収縮を弱めないため、分娩経過に影響を及ぼさず、経陰分娩率を低下させない。児に移行した亜酸化窒素は生後呼吸につれて急速に排出されるので、Apgarスコアには影響せず、母児早期接触に影響はない。

④無痛分娩時の亜酸化窒素使用の副作用としては、悪心嘔吐、めまい、眠気がある¹⁰⁾。

5) 参考文献

1) Marx GF, Joshi CW, Orkin LR: Placental transmission of nitrous oxide. *Anesthesiology*. 1970;32:429-32

2) Briggs GG, Freeman RK, Towers CV, et al: Nitrous Oxide. in *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 11th ed. Philadelphia, Wolters Kluwer Health, 2016, pp1035-1042

3) Likis FE, Andrews JC, Collins MR, et al: Nitrous oxide for the management of labor pain: a systematic review. <i>Anesth Analg.</i> 2014;118:153-67	1 2
4) Rowland AS, Baird DD, Weinberg CR, et al: Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high levels of nitrous oxide. <i>N Engl J Med.</i> 1992;327:993-7	3 4
5) Vieira E, Cleaton-Jones P, Austin JC, et al: Effect of low concentration of nitrous oxide on rat fetuses. <i>Anesth Analg.</i> 1980 ; 59 : 157-177 (動物実験)	5 6
6) Mazze RI, Fujinaga M, Baden JM: Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, fentanyl and their combination in Sprague-Dawley rats. <i>Br J Anaesth.</i> 1987;59:1291-7 (動物実験)	7 8
7) Crawford JS, Lewis M: Nitrous oxide in early human pregnancy. <i>Anaesthesia</i> 1986;41:900-5	9
8) Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, et al: Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. <i>J Neurosci.</i> 2003;23:876-82 (動物実験)	10 11
9) Zou X, Liu F, Zhang X, et al : Inhalation anesthetic-induced neuronal damage in the developing rhesus monkey. <i>Neurotoxicol Teratol.</i> 2011;33:592-7 (動物実験)	12 13
10) Collins S, Fiore AT, Boudreau JA, et al: Nitrous Oxide for the Management of Labor Analgesia. <i>AANA J.</i> 2018;86:72-80	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

遺伝子組み換え型血液凝固第Ⅶ因子

●Ⅶ その他の「遺伝子組み換え型血液凝固第Ⅶ因子」の頁へ

1) 薬理作用 「その他」参照

2) 適応

(1) 産科出血(適応外使用)

- ①日本における大量出血に対する血液製剤の適正な使用のガイドライン(2019年)では、現状でできる凝固障害に対するすべての輸血治療に反応せず、生命の危機を伴う産科危機的出血の妊産褥婦に限定して推奨とされている¹⁾。
- ②産科出血における遺伝子組み換え型血液凝固第Ⅶ因子投与に関する研究は倫理面的問題もありRCTはないが、登録調査により主観的な出血量の減少や、必要輸血量の減少といった有効性の報告がある²⁾⁵⁾。また、外科的介入が減少したという介入研究もある⁶⁾。
- ③海外のガイドラインにおいても、日常的な使用は推奨しない⁷⁾、第一選択ではなく、進行中の危機的出血の最終手段として使用することを提案もしくは考慮と記載されている⁸⁻¹¹⁾。

3) 使用法

産科出血において、90 μ g/kgを投与する^{2,5,10)}。90 μ g/kg投与し15分から30分で臨床反応がない場合は1回再投与するという意見もある¹²⁾。

4) 注意点

(1) 基本的注意点 「その他」参照

(2) 産科出血における注意点

- ①現状でできる凝固障害に対する全ての輸血治療に反応性、生命の危機を伴う産科危機的出血の妊産褥婦に限定される¹⁾。
- ②海外のガイドラインにおいても、第一選択療法ではないこと、できうる全ての輸血療法やアシドーシス補正、外科的止血を行っても効果のない危機的出血の場合にのみ使用する⁷⁻¹¹⁾。
- ③血小板数5万、血漿フィブリノゲン濃度200mg/dL以上を確認する¹²⁾。
- ④低体温やアシドーシスは活性低下の原因となるため、適正値に補正する¹³⁾。

(3) 妊婦

- ①妊娠中の投与に関して、胎児への影響に関するデータはない。
- ②母乳への移行など授乳婦への投与のデータはない。

5) 参考文献

- 1) 宮田茂樹, 板倉敦夫, 上田裕一, 他: 大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドライン Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy 2019;65:21-92
- 2) Kobayashi T, Nakabayashi M, Yoshioka A, et al: Recombinant activated factor VII (rFVIIa/NovoSeven (R)) in the management of severe postpartum haemorrhage: initial report of a multicentre case series in Japan. Int J Hematol 2012;95:57-63
- 3) Murakami M, Kobayashi T, Kubo T, et al. Experience with recombinant activated factor VII for severe postpartum hemorrhage in Japan, investigated by Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology. J Obstet Gynecol 2015;41:1161-8
- 4) Alfvic Z, Elbourne D, Pavord S, et al. Use of recombinant activated factor VII in primary postpartum hemorrhage: The Northern European registry 2000-2004. Obstet Gynecol 2007;110:1270-8
- 5) Phillips LE, McLintock C, Pollock W, et al. Recombinant activated factor VII in obstetric hamorrhage: experiences from the Australian and New Zealand Haemostasis Resistory. Aneth Analg 2009;109:1908-15
- 6) Lavigne-Lissalde G, Aya AG, Mercier FJ, et al: Recombinant human FVIIa for reducing the need for invasive second-line therapies in severe refractory postpartum hemorrhage: A multicenter, randomized, open controlled trial. J Thromb Haemost 2015;13:520-529
- 7) Prevention and Management Postpartum Haemorrhage: Green-top Guideline No.52. BJOG 2017;124:e106-e149
- 8) Committee on Practice Bulletins Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. Obstet Gynecol 2017;130:e168-e186
- 9) Manuel M, Jacob S, Anne-Sophie D, et al: Patient blood management in obstetrics: prevention and treatment of postpartum haemorrhage. A NATA consensus statement. Blood Transfuse 2019;17:112-36
- 10) Patient Blood Management Guidelines: Module 5 Obstetrics and Maternity. 2015.
- 11) Sentilhes L, Vayssiere C, Deneux-Tharaux C, et al: Postpartum hemorrhage: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF): in collaboration with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care

(SFAR). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016;198:12-21	1
12) Abdul-Kadir R, McLintock C, Ducloy AS, et al: Evaluation and management of postpartum hemorrhage; consensus from an international expert panel. Transfusion 2014;54:1756-68	2
	3
13) Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DM 3rd, et al. The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients. J. Trauma 2003;55:886-91	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

乾燥人フィブリノゲン

●XII その他の「乾燥人フィブリノゲン」の頁へ

- 1) 薬理作用 「その他」参照 1
- 2) 適応 2
- (1) 産科出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症 3
- ①日本の保険適用基準 4
- a) 総合/地域周産期母子医療センターまたは大学病院での使用 5
- b) フィブリノゲン値が150mg/dLを下回る(持続する危機的出血で患者の生命に危険を及ぼすと判断される場合には、検査結果を待たずに投与を行うことが許容される)。 6
- ②日本の大量出血に対する血液製剤の適正な使用のガイドラインでは、投与開始のタイミングとしてフィブリノゲン値150~200mg/dLが提案されている。 7
- ③産科出血の予防と治療に関する国際ガイドラインでは、投与開始基準はフィブリノゲン値が200mg/dL未満、またはThromboelastmetryにおけるFIBTEM A5が12mm未満である²⁾。 8
- 3) 使用法 9
- (1) 産科出血の後天性低フィブリノゲン血症 10
- 注射用水に溶解し、1回3gを静脈内投与する。大量出血時において、フィブリノゲン値を100mg/dL上昇させるには、3~4gの濃縮フィブリノゲンの投与が必要である^{3,5)}。投与後に後天性低フィブリノゲン血症が改善されない場合は、同量を追加投与する。 11
- 4) 注意点 12
- (1) 基本的注意点 「その他」参照 13
- (2) 産科出血における注意点 14
- ①産科大量出血時には早期にフィブリノゲン値を測定する。 15
- ②予防投与は推奨しない^{2,6)}。 16
- ③低フィブリノゲン血症が改善されない場合には、フィブリノゲン以外の因子の出血への関与の可能性も考慮する。 17
- (3) 妊婦 18
- 妊婦又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。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害(流産、胎児水腫、胎児死亡)が起こる可能性がある。〕 19
- 5) 参考文献 20
- 1) 宮田茂樹, 板倉敦夫, 上田裕一, 他: 大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドライン Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy 2019;65:21-92 21
- 2) Manuel M, Jacob S, Anne-Sophie D, et al: Patient blood management in obstetrics: prevention and treatment of postpartum haemorrhage. A NATA consensus statement. Blood Transfuse 2019;17:112-36 22
- 3) Levy JH, Welsby I, Goodnough LT, et al: Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. Transfusion 2014;51:1389-1405 23
- 4) Kikuchi M, Itakura A, Miki Akinori, et al: Fibrinogen concentrate substitution therapy for obstetric hemorrhage complicated by coagulopathy. J. Obstet Gynecol 2013;39:770-776 24
- 5) Joint United Kingdom (UK) blood transfusion and Tissue Transportation services Professional Advisory Committee: Transfusion management of major haemorrhage. <https://www.transfusionguidelines.org/transfusion-handbook/7-effective-transfusion-in-surgery-and-critical-care/7-3-transfusion-management-of-major-haemorrhage> (最終アクセス2021年10月27日) 25
- 6) Collins P, Abdul-Kadir R, Thachil J, et al: Management of coagulopathy associated with postpartum hemorrhage: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2016; 14: 205-10 26

硫酸マグネシウム水和物 magnesium sulfate hydrate

●VIII 循環作動薬の「硫酸マグネシウム水和物」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 [「循環作動薬」参照](#)

(2) 薬効 [「循環作動薬」参照](#)

(3) 薬物動態

①切迫早産患者10例に硫酸マグネシウム水和物4gを30～40分で静脈内投与後、1g/時を維持量として持続静脈内投与した。血清マグネシウム濃度は投与前 $1.91 \pm 0.06 \text{mg/dL}$ から30分後に $4.6 \pm 0.71 \text{mg/dL}$ と急激に上昇した後、徐々に低下し、1時間後 $3.97 \pm 0.31 \text{mg/dL}$ 、3時間後 $3.65 \pm 0.26 \text{mg/dL}$ 及び48時間後 $3.88 \pm 0.54 \text{mg/dL}$ の間を推移した¹⁾。

②胎盤移行性

マグネシウムイオンは容易に胎盤を通過する。分娩時に硫酸マグネシウムを投与した妊娠高血圧症候群の妊婦では、分娩時の母体血漿中マグネシウム濃度 3.30mg/dL に対して、臍帯静脈血マグネシウム濃度は 2.93mg/dL であり、臍帯静脈血と母体血漿の濃度比(F/M比)は0.88であった。胎児の血漿マグネシウム濃度は出生後に徐々に低下し、48時間後以降は非投与群と同等の値であった²⁾。

③排泄は腎を介して行われるので、腎機能障害では使用量を減らす必要がある。妊娠高血圧腎症の患者でも、投与後24時間以上では90%以上が尿中排泄された³⁾。

④治療上有効な血中濃度

切迫早産における子宮収縮抑制： $4 \sim 7.5 \text{mg/dL}$

重症妊娠高血圧症候群における子癇の発症抑制および治療： $4 \sim 7 \text{mEq/L}$ ($4.8 \sim 8.4 \text{mg/dL}$)

2) 適応

(1) 切迫早産における子宮収縮の抑制

切迫早産に対する硫酸マグネシウムの投与によって、早産率や新生児死亡率は改善しない⁴⁾が、児の脳性麻痺や粗大運動障害を低減させることが報告⁵⁾されている。切迫早産患者において、脳性麻痺予防に対するNNTは63である。WHOは、妊娠32週未満の早産が予測される妊婦に対し、児の脳保護を目的とした硫酸マグネシウムの投与を推奨している⁶⁾。

(2) 重症妊娠高血圧症候群における子癇の発症抑制及び治療

●ISSHP(国際妊娠高血圧学会)のガイドライン⁷⁾では血圧 $160/110 \text{mmHg}$ あるいは子癇の前駆症状を伴う妊娠高血圧腎症妊婦に対して、痙攣予防のための硫酸マグネシウム投与が推奨されている。米国のガイドライン⁸⁾では収縮期血圧 $\geq 160 \text{mmHg}$ かつ/または拡張期血圧 $\geq 110 \text{mmHg}$ の妊婦に対して硫酸マグネシウムの予防投与を推奨している。本邦のガイドライン⁹⁾では収縮期血圧 $\geq 160 \text{mmHg}$ かつ/または拡張期血圧 $\geq 110 \text{mmHg}$ が反復して認められる場合、速やかに降圧薬や硫酸マグネシウムの投与を推奨している。

●子癇予防で硫酸マグネシウムが投与されていた場合は、子癇発作は産褥期にも起こるため、術中や術後も継続することを考慮する。子癇予防目的の硫酸マグネシウムは、分娩後少なくとも24時間は継続することが推奨されている⁷⁾。

3) 使用法

(1) 切迫早産における子宮収縮の抑制 ※マグセント[®]注の保険適用

初回量として、40mL(硫酸マグネシウム水和物として4g)を20分以上かけて静脈内投与した後、毎時10mL(1g)より持続静脈内投与を行う。子宮収縮が抑制されない場合は毎時5mL(0.5g)ずつ増量し、最大投与量は毎時20mL(2g)までとする。

子宮収縮抑制後は症状を観察しながら漸次減量し、子宮収縮の再発がみられないことが確認された場合には中止する。本剤は持続注入ポンプを用いて投与する。

(2) 重症妊娠高血圧症候群における子癇の発症抑制及び治療 ※マグセント[®]注、マグネゾール[®]の保険適用

初回量として、40mL(硫酸マグネシウム水和物として4g)を20分以上かけて静脈内投与した後、毎時10mL(1g)より持続静脈内投与を行う。症状に応じて毎時5mL(0.5g)ずつ増量し、最大投与量は毎時20mL(2g)までとする。本剤は初回量投与の場合を除いて、持続注入ポンプを用いて投与する。

4) 注意点

(1) 母体のマグネシウム中毒

①下表のとおり、マグネシウムの治療血中濃度と中毒症状を起こす血中濃度は遠くない。投与中には慎重な観察(膝蓋腱反射、呼吸数の変動の確認あるいは血中マグネシウム濃度の測定等)を行う。特に腎機能が低下している場合には注意を要する。

濃度 (mg/dL)	症状
4~7.5	切迫早産の治療域
4.8~8.4	子癩予防の治療域
8.4~12	膝蓋腱反射消失
12~14.4	呼吸抑制
14.4 以上	呼吸麻痺, 呼吸停止, 不整脈(房室ブロック, 伝導障害)

②母体に中毒が生じた場合には、8.5%グルコン酸カルシウム10mL、あるいは2%塩化カルシウムを20mL緩徐に静注する。新生児に高マグネシウム血症がみられた場合には、グルコン酸カルシウム100~200mg/kgを5分以上かけて静注、または100~300mg/kg/dayを持続静注することで治療する。

(2) 相互作用

①他の子宮筋弛緩薬、特にリトドリン塩酸塩

肺水腫がしばしば見られるので、呼吸苦がなくても使用中の妊婦の酸素化能に問題がないかどうか確認する必要がある¹⁰⁾。これは特に妊娠高血圧症候群や多胎で発生率が高いので注意を要する。

②スキサメトニウム

硫酸マグネシウム使用患者に帝王切開術が必要となり全身麻酔をやむなく選択する場合には、特にスキサメトニウムの投与後に血清カリウム値が異常となる症例¹¹⁾や、心停止の報告もあるため、慎重に投与する。

③非脱分極性筋弛緩薬

作用時間の大幅な延長の可能性がある^{12,13)}、帝王切開術後においても長時間の呼吸管理が必要となる場合もある。

(3) 児への影響

①胎児

胎盤を移行するため、胎児心拍モニター上では基線細変動の減少、胎児呼吸運動の減少をきたすことがある。ノンストレステストやバイオフィジカルプロファイルの解釈には注意を要する。

②新生児

傾眠、筋緊張低下、心抑制、腎障害、壊死性腸炎、胎便栓症候群、脳出血の増強、骨異常の可能性などを考慮すべきである。「7日以上の投与は新生児の低カルシウム血症や骨減少症の危険がある。」との警告¹⁴⁾がFDAより出されている。

③授乳への影響

硫酸マグネシウムの静脈内投与は乳汁中のマグネシウム濃度をわずかに増加させるが、児の経口摂取量は非常に少なく、児の血漿マグネシウム濃度に影響しない¹⁵⁾。分娩後の6時間以上の硫酸マグネシウム静脈投与は乳汁分泌を遅らせる¹⁵⁾。

5) 参考文献

- 1) Takeuchi K, Inui M, Mori T : Influences of magnesium sulfate on maternal calcium metabolism in preterm labor. Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 1992;44:1443-1449
- 2) McGuinness GA, Weinstein MM, Cruikshank DP, et al : Effects of magnesium sulfate treatment on perinatal calcium metabolism. II. Neonatal responses. Obstet Gynecol 1980;56:595-600
- 3) Cruikshank DP, Pitkin RM, Donnelly E, et al : Urinary magnesium, calcium, and phosphate excretion during magnesium sulfate infusion. Obstet Gynecol 1981;58:430-434
- 4) Crowther CA, Brown J, McKinlay CJD, Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 8. Art. No.: CD001060. DOI: 10.1002/14651858.CD001060.pub2.
- 5) Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: CD004661. DOI: 10.1002/14651858.CD004661.pub3.
- 6) WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee: WHO Recommendations on Interventions to Improve Preterm Birth Outcomes. Geneva: World Health Organization, 2015.
- 7) Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. Hypertension. 2018;72(1):24-43. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803
- 8) Bernstein PS, Martin JN Jr, Barton JR, et al. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period [published correction appears in Obstet Gynecol. 2019 Jun;133(6):1287]. Obstet Gynecol. 2017;130(2):347-357

-
- 9) 日本産婦人科学会. 産婦人科診療ガイドライン産科編2020 1
- 10) Samol JM, Lambers DS : Magnesium sulfate tocolysis and pulmonary edema : the drug or the vehicle? Am J Obstet Gynecol 2005;192:1430-1432 2
3
- 11) Sato K, Nishiwaki K, Kuno N, et al : Unexpected hyperkalemia following succinylcholine administration in prolonged immobilized parturients treated with magnesium and ritodrine. Anesthesiology 2000;93:1539-1541 (症例報告) 4
5
- 12) Sinatra RS, Philip BK, Naulty JS, et al : Prolonged neuromuscular blockade with vecuronium in a patient treated with magnesium sulfate. Anesth Analg 1985;64:1220-1222 (症例報告) 6
7
- 13) Kwan WF, Lee C, Chen BJ : A noninvasive method in the differential diagnosis of vecuronium-induced and magnesium-induced protracted neuromuscular block in a severely preeclamptic patient. J Clin Anesth 1996;8:392-397 (症例報告) 8
9
- 14) FDA Recommends Against Prolonged Use of Magnesium Sulfate to Stop Pre-term Labor Due to Bone Changes in Exposed Babies. Available from URL: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm353333.htm> (2016/9/7) (2020年8月27日アクセス) 10
11
- 15) National Library of Medicine: Drugs and Lactation Database (LactMed). Magnesium Sulfate. [Updated 2019 Apr 1]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501339/> (2020年8月26日アクセス) 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