3.2 静脈麻酔薬

静脈麻酔薬の多くは $GABA_A$（γ-aminobutyric acid type A）受容体に結合し薬理作用を発揮する．ケタミンは $GABA_A$ 受容体を介さず NMDA 受容体の拮抗により薬理作用を発揮するユニークな静脈麻酔薬である．現在，臨床ではバルビタール麻酔薬（チオペンタールやチアミラール）のほか，ベンゾジアゼピン系麻酔薬（ミダゾラムやレミマゾラム），プロポフォール，ケタミンなどが利用できる．

3.2.1 バルビタール麻酔薬：チオペンタール，チアミラール，メトヘキシタール

(1) 作用機序

バルビタール麻酔薬の鎮静作用は $GABA_A$ 受容体に対する作用であることがわかっている．$GABA_A$ 受容体は塩素イオン（Cl^-）チャネルで少なくとも 5 つのサブユニットからなる．GABA，バルビツレート，ベンゾジアゼピン，その他の分子が特異的に結合する部位を持っている．バルビタール麻酔薬が $GABA_A$ 受容体に結合することで GABA の作用を増強し，または単独で Cl^- チャネルを開口し GABA と類似作用を発現させる．

バルビツレートの $GABA_A$ 受容体以外への作用も注目されているが，その麻酔効果における役割は依然不明なものが多い．グルタミン酸やアセチルコリンといった興奮性神経伝達物質の伝導も抑制する．

(2) 薬効

バルビツレートの麻酔効果としては鎮痛作用や健忘作用を持たず，催眠作用のみを有するのが特徴的である．

バルビツレートは用量依存性に脳代謝を抑制するが，脳波が等電位（平坦脳波）になると，それ以上投与量を増加しても正常の 50％までしか脳代謝は減少しない[1]．脳代謝の減少に伴い脳血流量と頭蓋内圧が低下するが，平均動脈圧より頭蓋内圧の低下が相対的に大きいため脳潅流圧は維持される．

(3) 薬物動態

チオペンタール/チアミラール 3–5 mg/kg のボーラス投与後速やかに覚醒するのは主に再分布によるもので，投与から 15 min 後では投与量の 18％しか代謝されない[2]．血中濃度の変化は心拍出量に依存するが，性別，年齢，体重にも影響される．女性のほうが男性よりも分布容積が大きく排泄半減期は女性のほうが長い[3]．さらに妊娠も分布容積を増加させるため排泄半減期を延長させる[4]．

バルビツレートは肝臓で代謝され，その代謝産物はすべて活性をもたず尿中へ排泄される．バルビツレートのうち，フェノバルビタールは腎排泄が重要で 60–90％は未変化体のまま尿中に排泄される．

(4) 使用方法

①全身麻酔の導入

チオペンタール，チアミラールは迅速な作用発現（15–30 sec）と導入の円滑さのため非常に優れた催眠薬である．導入は非脂肪組織と心拍出量に影響を受けるため，高度肥満や高齢，循環不全，心不全状態の患者に使用する場合は投与量を調整する．

最初に 1–2 mg/kg を注入して患者の全身状態，循環動態などを観察し，追加量を決定する．次に患者が応答しなくなるまで追加注入し，応答がなくなった時の注入量を就眠量とする．さらに就眠量の半量ないし同量を追加注入したのち，他の麻酔法に移行する．通常，健康成人の麻酔導入には，総投与量で 3–5 mg/kg を静注する．

用量反応関係における個体差はベンゾジアゼ

ピンに比し小さいが，麻酔導入に必要なチオペンタールの用量は個体差がある[5]．

②短時間全身麻酔の維持

導入量として 3–5 mg/kg を静注し，麻酔維持のために 25–100 mg（導入量の 25％程度）を追加投与する[6)7)]．短時間手術において導入は同等であるものの麻酔からの覚醒ではチオペンタールはプロポフォールに比較し遅延する[6)7)]．1 回の最大使用量は 1 g までとする．

③電気痙攣療法の麻酔

電気痙攣療法（modified electroconvulsive therapy）は薬理学的治療抵抗性のうつ病，統合失調症，躁うつ病が適応となる．

抗うつ薬である炭酸リチウムはバルビツレートの効果を遷延させるため注意が必要である．

メトヘキシタール 0.75–1.0 mg/kg が標準使用量とされるが，実際の投与量は 1.5 ± 0.3 mg/kg 程度使用されることが多い[8]．

チオペンタールやチアミラール（1.5–2.5 mg/kg）はメトヘキシタール（0.5–1.0 mg/kg）に比較すると，てんかん脳波の持続時間が有意に短く，循環器系の有害事象も多い[8]．

④痙攣重積症

チオペンタール 1–3 mg/kg のボーラス投与を繰り返し，脳波で burst suppression が得られるのを確認した後 3–5 mg/kg/h の持続注入する[9]．抗痙攣作用のほか，頭蓋内圧，体温を低下させる．蓄積により投与終了後の覚醒遅延，挿管時間が延長することがある．

(5) 副作用

①循環器系

毛細血管拡張による静脈系への血液貯留により静脈還流が減少することが血圧低下の主要因である．用量依存性の心筋収縮力の抑制作用もある．心拍数は増加（圧受容体反射）し，心係数は維持されるか若干低下する．

②呼吸器系

チオペンタールは用量依存性に呼吸中枢を抑制する．呼吸抑制は導入後 1–1.5 min で最大となり 15 min 程度で認められなくなる．麻酔導入時の一過性呼吸停止の発生頻度は少なくとも 20％程度で認められるが持続時間は一般的に短い．

(6) 使用上の注意点

①強アルカリ

チオペンタールおよびチアミラールは単独では水に溶けにくく，蒸留水で 25 mg/mL とすると pH は 10.5–11.5 の強アルカリとなる．血管外や動脈内に注入されると極めて刺激性が強い．動脈内へ誤注入された場合，チアノーゼなどの皮膚色調変化，浮腫，壊疽などを起こす．動脈内への生理食塩水動注による薬剤の希釈，局所麻酔薬の注入や神経ブロックなど，患肢の血行改善のためのいくつかの治療法が提唱されているが確立された治療法はない．

②禁忌

a．急性間歇性ポルフィリン症

バルビツール酸が δ-アミノレブリン酸合成酵素を誘導することで急性間歇性ポルフィリン症の発作を誘発する可能性がある．

b．重症気管支喘息の患者

チオペンタールによる気管挿管後の喘鳴発生率や気道抵抗はプロポフォールより有意に高い[10)11)]．喘息患者にチオペンタール/チアミラール（5 mg/kg）で導入すると挿管後 45％の患者で喘鳴を生じ，プロポフォール（2.5 mg/kg）を投与された患者では 0％であった[10)]．非喘息患者でもチオペンタール/チアミラール導入群で挿管後喘鳴を生じる頻度が有意に高かった[10)]．

3.2.2 ベンゾジアゼピン麻酔薬

すべてのベンゾジアゼピン系麻酔薬は，催眠，鎮静，抗不安，健忘，中枢性筋弛緩，抗痙攣作用を有するが，作用時間や力価は各々の薬剤で

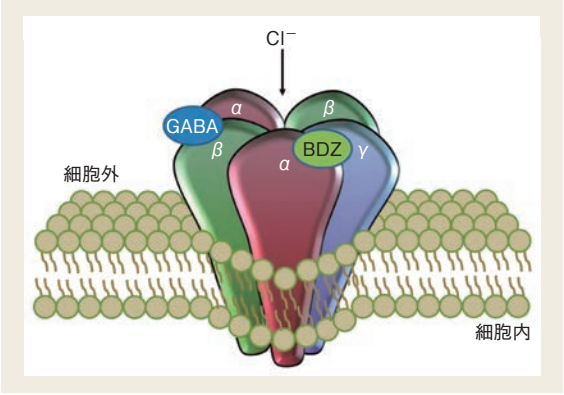

図 2.1　$GABA_A$ 受容体モデル

$GABA_A$ 受容体は 2 つのαサブユニット，2 つのβサブユニット，1 つのγサブユニットの 5 量体（ヘテロペンタマー）で構成され，GABA の結合部位はαとβサブユニット，ベンゾジアゼピンの結合部位はαとγにまたがって存在する．

異なっている．脳内の主要な抑制性神経伝達物質である GABA を修飾することとで様々な薬理作用を発揮する．

ミダゾラム

(1) 作用機序

ミダゾラムのほか，ベンゾジアゼピン系麻酔薬はベンゾジアゼピン受容体を介して薬理作用を発揮する．ベンゾジアゼピン受容体は嗅球，大脳皮質，小脳，海馬，黒質，下丘で高密度にみられ，線条体，脳幹，脊髄で密度が低い．ベンゾジアゼピン受容体は 2 つの GABA 受容体のうち，$GABA_A$ 受容体複合体の一部である．この受容体複合体はα，β，γのタンパク質サブユニットが 5 量体の糖タンパク複合体として構成されており，ベンゾジアゼピンの結合部位はγサブユニット上にあり，βサブユニットには GABA の結合部位があるとされる（**図 2.1**）．ベンゾジアゼピンはベンゾジアゼピン受容体に結合することにより，$GABA_A$ 受容体複合体の立体構造を変化させ，GABA に対する結合親和性を増加させる[12]．$GABA_A$ 受容体が活性化されると，Cl^- チャネルの開口が引き起こされ，細胞は過分極となるためニューロンの興奮に抵抗性を示すようになる．薬物効果はベンゾジアゼピンの血中濃度に依存し，抗不安作用はベンゾジアゼピン受容体占有率 20％未満でも生じるが，鎮静には 30–50％の占有率，意識消失には 60％以上の占有率が必要とされる[13]．

(2) 薬効

①中枢神経系

催眠，鎮静，抗不安，健忘，中枢性筋弛緩，抗痙攣作用を有する．ミダゾラムは局所麻酔薬の痙攣閾値を上昇させ，致死量の局所麻酔薬暴露による死亡率を減少させる[14]．さらに，低酸素に対して用量依存性の脳保護効果を示し，低酸素下のマウスの生存時間を延長させる．

ミダゾラムは脳酸素消費量と脳血流量を減少させる．また，ヒトに 0.15 mg/kg のミダゾラムを投与すると睡眠を惹起し，$PaCO_2$ を上昇させ（33.9 mmHg → 38.6 mmHg），脳血流を 34 ％低下させる（40.6 mL/100 g/min → 27.0 mL/100 g/min）[15]．

②呼吸器系

ベンゾジアゼピンは用量依存性に中枢性呼吸抑制を引き起こす．0.05 mg/kg のミダゾラムを 20 分毎に 3 回投与した際の分時換気量の低下は 0.15 mg/kg のジアゼパムを同様に投与した場合とほぼ同等であった．ミダゾラムの二酸化炭素応答抑制効果はジアゼパムの 5–9 倍と計算される[16]．

③心血管系

ベンゾジアゼピンの循環動態へ与える影響は軽度である．ミダゾラム単独投与では体血管抵抗減少による動脈圧の低下がみられる．ミダゾラムの血圧低下はジアゼパムに比較するとやや大きい．

(3) 薬物動態

ベンゾジアゼピンの血漿消失曲線は 2 または 3 コンパートメントモデルに当てはめることができる．ミダゾラムのクリアランス速度は 6–11 mL/kg/min で他のベンゾジアゼピン系麻酔薬に比較し大きい．短時間の投与によるベン

ゾジアゼピンの鎮静作用の消失は中枢神経系から他の組織への再分布によって生じるが，長期間の投与をすると肝臓でのクリアランスが大きく影響し，ミダゾラムは他のベンゾジアゼピン系麻酔薬（ジアゼパムやロラゼパム）に比較すると覚醒までの時間は短い．

ベンゾジアゼピンの代謝は主に肝臓でなされる．肝ミクロソームによる酸化とグルクロン酸抱合がある．ミダゾラムのイミダゾール環は肝ミクロソームでチトクローム（cytochrome）P450 3A4（CYP3A4）により急速に酸化され，他のベンゾジアゼピンが有するジアゼピン環の酸化よりも速い．ミダゾラムの肝クリアランス速度が大きいのはこのためである．しかし，CYP3A4 はヒトの主要な代謝酵素であり，様々な薬物を代謝するため，複数の薬物の存在がミダゾラムの代謝を阻害し得る．

また，ミダゾラムの代謝産物も活性を有する．ミダゾラムは 1-ヒドロキシミダゾラムへ変換されるが，この代謝産物にも活性がありミダゾラムが長時間投与されると蓄積され催眠効果が遷延する可能性がある[17]．1-ヒドロキシミダゾラムは急速に抱合を受け尿中へ排泄されるが，ミダゾラムの 20–30％程度の効果があるとされる[18]．これらのことから，肝腎機能障害ではミダゾラムの効果は遷延する[17]．

(4) 使用方法

①麻酔前投薬

成人には 0.08－0.10 mg/kg を手術前 30 min–1 h に筋注する．

修正在胎 45 週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児には 0.08–0.15 mg/kg を手術前 30 min–1 h に筋注する．小児における前投薬としては筋注のほか，経口投与，経直腸投与，鼻腔内投与などがある[19][20]．

②全身麻酔の導入および維持

成人にはミダゾラム 0.15–0.30 mg/kg を静注し，必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する．緩徐に（1 min 以上かけて）投与することが推奨されている．

小児にはミダゾラム 0.15 mg/kg を静注する．必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する．

患者の年齢，感受性，全身状態，手術術式，麻酔方法（併用薬剤など）等に応じて適宜投与量を増減する．

③ICU における人工呼吸中の鎮静

a．導入

成人には，初回投与は 0.03–0.06 mg/kg を 1 min 以上かけて静注する．追加投与は 0.03 mg/kg を少なくとも 5 min 以上間隔をあける．初回投与および追加投与の総量は 0.30 mg/kg までとする．

修正在胎 45 週以上の小児には，初回投与は 0.05–0.20 mg/kg を少なくとも 2 min 以上かけて静注する．追加投与は初回量と同量を少なくとも 5 min 以上の間隔をあけて投与する．

b．維持

成人には 0.03–0.06 mg/kg/h より持続静注を開始し，患者の鎮静状態をみながら適宜増減する（0.03–0.18 mg/kg/h）．

修正在胎 45 週以上の小児には，0.06–0.12 mg/kg/h より持続静注を開始し，患者の鎮静状態をみながら適宜増減する（投与速度の増減は 25％の範囲内とする）．

修正在胎 45 週未満の小児のうち，修正在胎 32 週未満では 0.03 mg/kg/h，修正在胎 32 週以上では 0.06 mg/kg/h より持続静注を開始し，患者の鎮静状態をみながら適宜増減する．

④痙攣に対する治療

成人の痙攣重積発作の治療としては 0.15–0.30 mg/kg を静注する．必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する．

小児の痙攣重積発作の治療としては 0.15 mg/kg を静注する．必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する．初回投与と追加投与の総量として 0.6 mg/kg までとする．持続投与では 0.1 mg/kg/h から投与を開始して，0.05–

0.1 mg/kg/h ずつ増量する．最大投与量は 0.4 mg/kg/h とする．

(5) 副作用

①悪性症候群

悪性症候群は向精神薬や抗パーキンソン病薬で生じるが，ミダゾラムでも起こすことがある．このため，ミダゾラムの投与中に無動緘黙，強度の筋強剛，嚥下困難，頻脈，血圧の変動，発汗などが発現し，それに引き続き発熱がみられる場合は投与を中止する．約 16％が投薬開始後 24 h 以内に発症し，66％が最初の 1 週間以内に，そしてすべての症例が 30 日以内に発症している[21]．体冷却，水分補給などの全身管理とともにダントロレンの投与など適切な処置を行う．電解質の確認や適切な呼吸循環のモニタリングも欠かさない．

白血球の増加や血清クレアチンキナーゼ，トランスアミナーゼの上昇がみられることが多く，ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある[21]．高熱が持続し，意識障害，呼吸困難，循環虚脱，脱水症状，急性腎不全へと移行することがある．

②呼吸抑制

無呼吸，呼吸回数減少，舌根沈下が引き起こされる場合がある．

③アナフィラキシーショック

アナフィラキシーショックを引き起こすことがあるので，本薬投与時は観察を十分に行う．

④心停止，心室性頻拍

心疾患患者において心停止，心室性頻拍を起こすことがある[22]．

(6) 使用上の注意点

①薬物耐性

ベンゾジアゼピンを長期間投与すると耐性が生じ，ベンゾジアゼピン-$GABA_A$ 受容体複合体のダウンレギュレーションによるものと考えられている[23]．ベンゾジアゼピン長期服用患者の麻酔でベンゾジアゼピンの必要量が多くなるのはこのためである．一方，長期間服用していたベンゾジアゼピンを中止すると，上記複合体がアップレギュレーションを受ける[23]．ベンゾジアゼピンに対する感受性が上昇している可能性があるため再投与の際には投与量に注意する．

②薬物依存性

長期の使用により薬物依存を生じることがあるため観察を十分に行い慎重に投与する．投与量の急激な減少ないし中止により，痙攣発作，せん妄，振戦，不眠，不安，幻覚，妄想，不随意運動などの離脱症状が現れることがある．このため，投与を中止する場合には漸減するなど慎重に行い観察を怠らない．

③用量調節

ミダゾラムに対する反応は個人差が大きく，年齢，感受性，全身状態等を考慮する．特に全身状態が不良な患者や高齢者，心不全患者への使用および麻酔薬，鎮痛薬（オピオイド性等），局所麻酔薬，中枢神経系抑制薬を併用する場合には作用が強く発現するため投与量を調節する．

④薬剤調製時の注意

ミダゾラムは酸性溶液で安定であるが，pH が高くなると沈殿や白濁を生ずることがあるためアルカリ性注射液（チオペンタールなど），リドカイン注射液との混合は避ける．

⑤相互作用

フェノチアジン誘導体，バルビツール酸誘導体，オピオイド性鎮痛薬の中枢神経抑制薬を投与されている患者では，中枢神経系抑制作用が増強されることがある．

カルシウム拮抗薬（ベラパミルやジルチアゼム），アゾール系真菌薬（ケトコナゾール，フルコナゾール，イトラコナゾール），エリスロマイシン投与患者では CYP3A4 に対する競合的阻害により血中濃度が上昇し，中枢神経系抑制作用が増強されることがある．

⑥禁忌

HIV プロテアーゼ阻害薬（リトナビル，インジナビルなど）および HIV 逆転写酵素阻害薬（エファビレンツなど）を投与中の患者では過

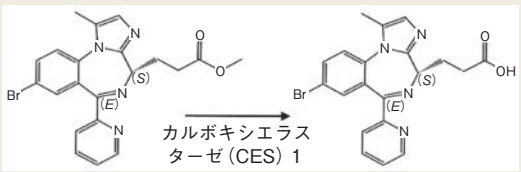

図 2.2　レミマゾラムの代謝[25] Kilpatrick 2007 を元に作成

度の鎮静や呼吸抑制を生じる恐れがある．CYP3A4 に対する競合的阻害による血中濃度の上昇と考えられている．

レミマゾラム

(1) 作用機序

レミマゾラムは，活性化合物が不活性な代謝物に急速に変化しやすいように特別に設計された新規のベンゾジアゼピン作動薬である．他のベンゾジアゼピン作動薬と同様に $GABA_A$ 受容体のベンゾジアゼピン結合部位を介して，抑制性神経伝達物質である GABA の $GABA_A$ 受容体への結合を促進させることで鎮静作用を示す．

(2) 薬効

全身麻酔の導入・維持に使用され，催眠作用，前方性健忘，抗痙攣作用を有する[24]．リアノジン 1 受容体への作用はなく，悪性高熱を引き起こさない[24]．

(3) 薬物動態

レミマゾラムはレミフェンタニルを参考にして作成されたカルボキシルエステルである．カルボキシルエステルはエステル結合の加水分解による代謝によって血中から消失するため，プロポフォールやバルビツレートのように末梢組織への再分配によって効果が消失するのとは異なり，投与終了後に催眠作用が遷延する可能性は低い．

レミマゾラムはカルボキシルエステラーゼ（carboxylesterase）によりレミマゾラム酸へ加水分解される（**図 2.2**）[25]．このカルボキシルエステラーゼ（CES1）はヒトでは血中や腎臓，小腸には存在せず，主に肝臓および肺に存在する[26]．代謝産物であるレミマゾラム酸は尿中へ排泄されるが，この代謝産物は $GABA_A$ 受容体への親和性をほとんど示さない（ヒトでは $\frac{1}{410}$，ラットでは $\frac{1}{320}$）[25]．これらのことから，肝機能障害では代謝効率が低下しレミマゾラムの効果が遷延するが，腎機能障害ではその影響は小さいことが推測される．in vitro の検討[27] では臨床的な濃度のレミマゾラムに 5 日間継続して肝細胞を曝露させても，CES1 の mRNA の発現は変化なくレミマゾラムが安定して代謝されることが示されている．しかしながら，ICU で 24 h 以上レミマゾラムを投与した場合，血漿濃度が健康なボランティアよりも高くなることが知られており，全身状態が不良な条件で長時間さらされると代謝変化が起こる可能性がある．

日本で実施された第 1 相試験では 20–45 歳の成人 36 名と 65 歳以上の 6 名を対象とし，レミマゾラムを 1 分間でボーラス投与した際の薬物動態を検討した．20–45 歳の成人を 6 名ずつの 6 群に分け，各群のレミマゾラム投与量を 0.05，0.1，0.2，0.3，0.4，0.5 mg/kg と設定した．レミマゾラムの血漿濃度は投与量依存性の上昇したが消失半減期，クリアランス，定常状態分布容積，3 コンパートメントモデルの半減期，中枢コンパートメント分布容積は投与量に依存せず一定であった．消失半減期の平均は 48 min（39–53 min）であり，拮抗薬であるフルマゼニルと同等であることが明らかにされた．

レミマゾラムも一定速度（50 mg/h）で投与した際の血中濃度の半減期を context-sensitive half time（CSHT）として計算した研究（本来の CSHT の定義とは異なる）では，8 h の持続投与がなされた後の血中濃度の半減期は 7–8 min であり，同時に検討されたミダゾラム（0.075 mg/kg/h）と比較し CHST が投与時間に影響されないことを示した（**図 2.3**）[28]．

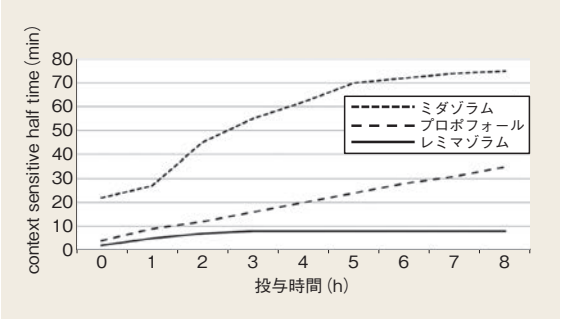

図 2.3　ミダゾラム，プロポフォール，レミマゾラムの context-sensitive half time[28] Wiltshire 2012 を元に作成

(4) 使用方法

a. 導入

成人では 12 mg/kg/h の速度で注入を開始し，意識消失が得られるまで静脈内持続投与を継続する．

b. 維持

成人では 1 mg/kg/h の速度で静脈内持続投与を開始し，適切な麻酔深度が得られるように患者の全身状態を観察しながら投与速度を適宜調節する．最大投与速度は 2 mg/kg/h である．

上記第 1 相試験では 20–45 歳の成人では 0.2 mg/kg 以上の投与量で全員の意識消失が得られた．同様に 65 歳以上の高齢者では 0.1 mg/kg を投与された全員の意識消失が得られ，0.2 mg/kg を投与されることはなかった．

初期第 2 相試験では予定手術患者（ASA-PS 1 あるいは 2）で 64 歳以下の 55 症例（非高齢者）と 65 歳以上の 30 症例（高齢者）を対象とされた．麻酔導入にはレミマゾラム単剤が投与され，麻酔維持には 0.25 μg/kg/min のレミフェンタニルが併用された．非高齢者症例では 6，12，21，30 mg/kg/h の 4 つの投与速度で麻酔導入を試み，すべての症例で意識消失が得られた．循環動態への影響と意識消失までの時間を考慮すると 12 mg/kg/h が妥当と判断された．高齢者では 4，8，12 mg/kg/h の投与速度が試され，4 mg/kg/h が妥当と評価された．麻酔維持では BIS53 以下を目標としてレミマゾラムとレミフェンタニルを適宜調整して投与された．非高齢者では平均 1.02 mg/kg/h，高齢者では 0.72 mg/kg/h 投与された．手術終了後，レミマゾラム投与終了から開眼が得られるまで非高齢者では平均 14 min，高齢者では平均 11 min であった．2 例でフルマゼニルが投与され，速やかに覚醒が得られ，再鎮静されることはなかった．

ASA-PS 1/2 を対象とした後期第 2 相/第 3 相試験[29] と，ASA-PS 3 の患者を対象とした臨床試験[30] ではレミマゾラム 6 mg/kg/h または 12 mg/kg/h で投与しても ASA-PS 1/2 と ASA-PS 3 の患者の麻酔導入に必要な投与量はほぼ同様であった．一方，麻酔維持では ASA-PS 3 の患者に必要としたレミマゾラムの投与量は 0.56 mg/kg/h 程度，BIS 値は 45–68 程度で，ASA-PS 1/2 の患者に比較すると投与量は少なく，BIS 値も低かった．後期第 2 相/第 3 相試験は半数以上の症例で 0.8–1.0 mg/kg/h で投与され，投与終了から開眼までに要した平均時間は約 15 min であった．プロポフォールに比較すると覚醒までの時間は有意に長く，10%弱の症例でフルマゼニルが使用された．フルマゼニル投与から平均 0.9–1.8 min で覚醒が得られた．

以上の結果から麻酔導入・維持の標準的な投与量は冒頭に示されているが，全身麻酔の維持に必要なレミマゾラムの投与量に関しては更なる検討が求められており，BIS oriented な投与量の調整では過量投与になる可能性が示唆されている[29]．

(5) 副作用

①アナフィラキシーショック

頻度は不明であるが，レミマゾラムによるアナフィラキシーの報告[31] がある．添加剤としてデキストラン 40 が含まれていることに留意する．

②循環器系

麻酔導入に伴う血圧低下の頻度はプロポフォー

ルに比し低い[29]が，患者の循環状態を観察しながら投与速度を調節する．人工心肺を使用する僧帽弁および大動脈弁手術の患者を対象に麻酔導入におけるレミマゾラムとプロポフォールの血行動態を比較した研究ではプロポフォールに比し，血圧の低下は小さく，低血圧に陥る頻度や昇圧薬の使用量が有意に少なかった[32]．

(6) 使用上の注意点

①過量投与

維持投与中に覚醒徴候が認められた場合は，必要に応じて早送り等による急速投与を行うことができるが，投与速度は 30 mg/kg/h を超えないことが望ましい．臨床試験において，30 mg/kg/h を超える投与速度の使用経験はない．

②禁忌

急性閉塞隅角緑内障：抗コリン作用により眼圧が上昇し，症状を悪化させることがある．

重症筋無力症の患者：中枢性筋弛緩作用により症状を悪化させることがある．これらは他のベンゾジアゼピン薬剤と同様である．

フルマゼニル

(1) 作用機序

フルマゼニルはベンゾジアゼピン受容体への親和性が非常に高いが，フルマゼニルには固有作用がない．競合的にベンゾジアゼピン作動薬に拮抗するため，拮抗作用は可逆的である．

(2) 薬効

ベンゾジアゼピン作動薬の非存在下にフルマゼニルを投与しても中枢神経系作用はほとんどない．脳波や脳代謝に対しても影響がない．さらに，呼吸器系および循環器系への抑制作用もない．

ベンゾジアゼピンにより中枢神経系が抑制された患者にフルマゼニルが投与されると意識消失，鎮静，健忘，呼吸抑制が速やかに拮抗される．

(3) 薬物動態

フルマゼニルはクリアランスが速く，排泄半減期が短い．血漿半減期は約 1 h であり，レミマゾラムを除くすべてのベンゾジアゼピン作動薬に比較して短い．この短い半減期は作動薬が十分な濃度にある時にフルマゼニルを投与しても，フルマゼニルの効果が消失してしまい再鎮静が生じる可能性があることを示す．長時間にわたってベンゾジアゼピンを拮抗するためには持続投与あるいは反復投与が必要となる．

フルマゼニルの代謝は肝臓で行われ血漿中から速やかに消失する．血中クリアランスは肝血流量に比例し，肝臓でのクリアランスの一部が肝血流量に依存している．タンパク結合率が低く，非結合型薬物の割合が大きい（54–64％）．代謝物は N–デスメチルフルマゼニル，N–デスメチルフルマゼニル酸，フルマゼニル酸の 3 種類が知られているが，代謝産物の薬物活性は不明である．

(4) 使用方法

①覚醒促進・呼吸抑制の改善

ベンゾジアゼピン系薬物の投与が行われた患者で，覚醒遅延または呼吸抑制が認められた場合に投与する．初回投与は 0.2 mg を緩徐に静注する．投与後 4 分以内に覚醒状態が得られない場合は，0.1 mg 追加し，以後必要に応じて，1 分間隔で 0.1 mg ずつ投与する．通常は総投与量 1 mg まで，ICU では 2 mg まで繰り返し投与できる．ただし，ベンゾジアゼピン系薬物の投与量と患者の状態により適宜増減する[33)34)]．Awake craniotomy など術中に速やかな覚醒が必要な場合にも使用できる[35)36)]．

② ICU での使用と持続投与

ICU 領域においてベンゾジアゼピン系薬物を高用量あるいは長期にわたり投与された患者で必要以上に鎮静状態が持続した場合には，フルマゼニルの繰り返し単回投与あるいは持続投与を行う[34)]．

③小児の特殊な投与法（新生児への持続投与と注腸）

高用量のジアゼパムを投与された子癇状態の妊婦やベンゾジアゼピン系薬物常用内服妊婦から娩出された新生児の無呼吸と低血圧に対し，フルマゼニル 10–20 μg/kg 単回投与後，10－20 μg/kg/h の持続投与は有効であった[37)38)]．静脈ルートのない小児の特殊な投与法としてフルマゼニルを 15－40 μg/kg を注腸投与する方法もある[39)40)]．

④肝性昏睡

肝性脳症患者 824 人を含む 9 つの試験のメタアナリシスでは，フルマゼニルを投与した患者はプラセボを投与した患者と比較して，より多くの患者が改善したがほとんどの試験で追跡期間は 1 日未満であった[41)]．患者は静脈内投与後数分以内にフルマゼニルに反応することはあるが，その効果は一過性であり，患者の大部分は 2–4 h 以内に増悪する．生命予後には影響せず，肝性脳症患者へのルーチンでの投与は推奨されていない．肝性脳症における初回投与量は 0.2–2 mg とされる．

(5) 副作用

大量のフルマゼニルを投与しても中毒反応は極めて少ない．ベンゾジアゼピンと同様に安全性が高いが，中枢神経系，呼吸器・循環器への抑制作用が生じないことからベンゾジアゼピンと比較してもさらに安全性が高い．

(6) 使用上の注意点

再鎮静

フルマゼニルの半減期（48 min 程度）は短く，単回投与後の効果持続時間は 15–140 min とされる．消失半減期が長いベンゾジアゼピン系薬物を高用量投与していた場合は，フルマゼニル投与により覚醒した後も鎮静作用が再出現する可能性があるので，患者を注意して観察する．

3.2.3 プロポフォール

(1) 作用機序

プロポフォールは $GABA_A$ 受容体のほか，N–メチル–D–アスパラギン酸（NMDA）受容体，α2 受容体などにも作用し鎮静作用を示す．そのなかでも麻酔作用の発現には，中枢神経における $GABA_A$ 受容体への関与がより重要と考えられている．$GABA_A$ 受容体はαサブユニット 2 個とβサブユニット 2 個，γサブユニット 1 個の 5 量体で構成されるが，GABA の結合部位は α_1 と β_2 にまたがって存在する．プロポフォールはβサブユニットに作用して $GABA_A$ 受容体を賦活しイオンチャネルを開口させ Cl^- の流入を促進して抑制性後シナプス電位を生じさせて催眠を誘導する．また，NMDA 受容体を抑制し，カルシウムイオンチャネルのカルシウム流入を修飾する．青斑核や外側被蓋に分布する α_2 受容体の活性化もプロポフォールの鎮静効果に間接的な役割を果たしている．

(2) 薬効

催眠作用，鎮静作用，抗不安作用があるが鎮痛作用はない．そのほか制吐作用や多幸感を示す．

①脳代謝・脳循環

脳代謝は用量依存性に低下する．直接の脳血管収縮作用および脳代謝の抑制により脳血流量は減少する．頭蓋内圧は正常であっても脳圧亢進状態であっても低下させる．正常頭蓋内圧では 30％程度の頭蓋内圧の低下に伴って脳潅流圧も 10％程度低下する[42)]が，脳圧亢進状態では 30–50％の頭蓋内圧の低下は脳潅流圧の有意な低下を伴う．脳血流の自己調節能，二酸化炭素反応性は保たれる．

②神経保護効果と神経毒性

プロポフォールが損傷した脳に対して神経保護的に作用するという報告と神経毒性を持つと

表 7.6　ドパミンの適応と使用法

適応	1. 急性循環不全（心原性ショック） 出血性ショックも適応であるが，出血性ショックでは循環血液量の上げることが第 1 選択であり，間に合わない時の応急処置として使用すること 2. 急性循環不全状態　循環血液量が維持されているのに以下の状態の場合 ①無尿・乏尿や利尿薬で利尿がつかない状態 ②心拍数増加 ③他の強心薬・昇圧薬により副作用がみられたり，好ましい効果が得られない時 3. 開心術における CPB 離脱時および心臓手術周術期の循環補助 4. 麻酔時の昇圧，乏尿等の急性循環不全の前状態
使用法	初期投与量　3–5 μg/kg/min　心拍数，心拍出量，尿量増加
	高用量　8–10 μg/kg/min　血管抵抗増加のため血圧も上昇する

表 7.7　アドレナリンの適応と使用法

適応	1. 気管支痙攣　気管支喘息，百日咳，慢性気管支炎，肺気腫などによる気管支痙攣に対して，気管支拡張薬として使用する．激しい喘鳴では 1 回換気量が低下しているので吸入より皮下注が有効． 2. アナフィラキシー　重度の上気道浮腫や下気道の浮腫，循環虚脱を来すことがあり気道，呼吸，循環の循環補助が必要である． 3. 急性低血圧またなショック時の補助治療 4. 症候性徐脈　第 1 選択薬はアトロピンであるが，第 2 選択は経皮ペーシングかドパミン，アドレナリン，ノルアドレナリンの薬物療法である． 5. 心停止の補助治療　自己心拍再開に重要な薬物であり，胸骨圧迫，人工呼吸とともにすべての心停止のプロトコールに組み込まれている． 6. 局所麻酔薬の作用延長，増強　局所麻酔薬の血管内吸収を低下させ局所麻酔薬中毒の危険性を低下させる． 7. 手術時の局所出血の予防と治療　生理食塩水または局所麻酔薬で希釈し，術野に用いて毛細血管からの出血をコントロールする． 8. 局所麻酔薬の血管内誤投与の早期診断　局所麻酔薬で希釈して，血管内に注入されると血圧上昇，頻脈，心電図 T 波平坦化を認める．
使用法	1. 気管支痙攣　0.01 mg/kg を 3 回に分けて 20 min 間隔で皮下注． 2. アナフィラキシー①成人：筋注は 0.3–0.5 mg を 15–20 min ごと．静注は 0.1 mg を 5 min かけて投与　②小児　0.01 mg/kg を 20 min ごとに静注 3. 急性低血圧またはショック時の補助治療　初回投与量は 1 μg/min であり適宜調節 4. 症候性徐脈　2–10 μg/min 持続静注 5. 心停止の補助治療　①成人：1 回 1 mg を静注．末梢静脈路であれば生理食塩水などで 20 mL 後押し．3–5 min ごと．骨髄路投与も同様．気管内投与は推奨されていない．②小児：初回の静注・骨髄内投与は 0.01 mg/kg． 6. 新生児は 0.01–0.03 mg/kg．3–5 min ごとに繰り返し． 7. 手術時の局所出血の予防　1 万倍（0.1 mg/mL）から 20 万倍（0.005 mg/kg）になるように希釈し，局所注入・散布する． 8. 局所麻酔薬の血管内誤投与の早期診断　0.1％溶液を局所麻酔薬 20 mL に対して 0.1 mL（20 万倍 0.005 mg/mL）に添加して，2–3 mL 投与．

漸増する．最高 2 μg/kg/min まで可である[2]．アドレナリンの適応と使用法は**表 7.7** に示す．

PDEⅢ阻害薬であるミルリノンは，体重 1 kg 当たり 50 μg を 10 min かけて静脈内投与し，引き続き 1 min 当たり 0.5 μg/kg を点滴静脈で投与する．なお，点滴投与量は患者の血行動態，臨床症状に応じて 0.25–0.75 μg/kg/min の範囲で適宜増減できる．添付文書[7]で示されているこの投与方法では血圧低下や不整脈発生など副作用がみられることがあるので，もっと低用量の投与方法，初期負荷投与をせず 0.1 μg/kg/min で開始し，0.2–0.31 μg/kg/min を目標に最初から持続投与することが多い[2]．オルプリノンは添付文書[8]では「体重 1 kg あたり 10 μg

表 7.8　カテコラミンの副作用

	重大な副作用	その他の副作用
アドレナリン	肺水腫，呼吸困難，心停止（初期症状：頻脈，不整脈，心悸亢進，胸内苦悶）	循環器（心悸亢進，T 波平低下，胸内苦悶，不整脈，顔面紅潮・蒼白，血圧異常上昇），精神神経系（頭痛，眩暈，不安，振戦），消化器（嘔気・嘔吐），過敏症（過敏症状等），その他（熱感，発汗）
ノルアドレナリン	徐脈	循環器（徐脈，心悸亢進，胸内苦悶，血圧異常上昇，呼吸困難），精神神経系（頭痛，眩暈，不安，振戦），消化器（嘔気・嘔吐），その他（羞明，悪寒，鳥肌）
ドパミン	麻痺性イレウス，末梢血管収縮による四肢冷感，末梢の虚血・壊死	循環器（頻脈，不整脈，動悸），消化器（嘔気・嘔吐，腹部膨満，腹痛），その他（静脈炎，注射部位の変性壊死，起毛）
ドブタミン	心エコー図検査負荷時に生じる	循環器（不整脈，血圧低下，過度の血圧上昇，動悸，胸部不快感，狭心痛，息切れ），消化器（悪心，腹部痛），その他（注射部位の発赤・腫脹，血清カリウム低下，頭痛，発疹，好酸球増加）

を 5 分間かけて緩徐に静脈内投与し，引き続き 1 分間あたり 0.1–0.3 μg/kg を点滴静注する」「必要ある場合には 1 分間あたり 0.4 μg/kg まで増量できる」と記載されているが，ミルリノン同様に初期負荷投与をやめて，はじめから維持量を投与することが多い．

ジゴキシンは内服と静注があり，内服の場合は，緊急性がなければ維持量として 1 日 1 回 0.125–0.25 mg 連日投与する．約 1 週間で血中濃度が平衡状態に達する．緊急の場合はまず 0.5–1.0 mg を服用し，以後 6–8 h ごとに 0.5 mg ずつ十分効果が表れるまで服用する．静注の場合は，緊急性がなければ 1 日 0.2–0.3 mg を連日投与する．緊急の場合は，初回 0.4–0.6 mg，以後 0.2–0.4 mg を 2–4 h ごとに十分効果が表れるまで静注する[2]．

コルホルシンダロパートは，0.5 μg/kg/min で持続静注を開始する．効果がない場合，0.75 μg/kg/min まで増加させることが可能であるが，一般的には心拍数増加が見られたら 0.05–0.125 μg/kg/min まで減量を繰り返すことにより，心拍数増加を抑制して効果が期待できる[2]．

ピモベンダンは通常 1 回 2.5 mg を 1 日 2 回食後に経口投与する．

副作用

カテコラミンの副作用について**表 7.8** に示す．それぞれの添付文書には重大な副作用，その他の副作用が分類されている．ドブタミンの重大な副作用は心エコー図検査の負荷時に起こる心停止，致死的不整脈，心筋梗塞，ストレス心筋症のみ記載されている．

ミルリノンおよびオルプリノンの重大な副作用は，心室頻拍（torsades de pointes），心室細動，血圧低下の循環器の副作用と腎機能悪化である．

ジゴキシンの重大な副作用は，ジギタリス中毒と非閉塞性腸間膜虚血である．ジギタリス中毒は高度徐脈，二段脈，多源性心室性期外収縮，発作性心房性頻拍等の不整脈が表れる．さらに重篤な房室ブロック，心室性頻拍症あるいは心室細動に移行することがある．初期症状として，消化器，眼，精神神経系症状などが現れることが多いが，それらに先行して不整脈が出現することがある．

コルホルシンダロパートの重大な副作用は心室性頻拍（3.0%），心室細動である．ピモベンダンの重大な副作用は，心室細動，心室頻拍（torsades de pointes を含む），心室性期外収縮，肝機能障害・黄疸がある．

使用上の注意点

アドレナリンは，心肺蘇生時に $NaHCO_3$ との混注は避ける．血管外に漏出した場合，局所

の約 60％は胆汁中に，約 35％は尿中に排泄される．高血圧性心疾患患者で 10 mg を 1 min かけて静注すると，消失相半減期は 1.9 h である．全身麻酔下において持続静注すると，血漿中濃度は投与後 5–6 時間で定常状態に達する．

ニトログリセリンは 4 μg/kg 静注時，半減期は α 相 0.4 min，β 相 5 min，持続投与（100 min）後の半減期 4.6 min である．ニコランジルは 6 h の持続静注では血漿中濃度は投与開始後 3 h でプラトーに達し，投与中止後は緩徐に低下する．代謝はほとんどがニコチンアミド化合物に脱ニトロ化され尿中に排泄される[2]．

アルプロスタジルは肺内代謝率が 77.6％である．平均 0.116 μg/kg/min の持続静注により血中濃度は 2.5 分で定常状態となり，終了後 2.5 分で急速に低下する．フェントラミンは体内からの排泄は速やかで，投与 2–4 h 後には血中濃度は最高時の 15％に減少する．静注後は大部分が代謝され 13％が未変化のまま尿中に排泄される．

使用方法

ニカルジピンは周術期異常高血圧・高血圧緊急症に対して，単回静注は 10–30 μg/kg を静注する．点滴静注は急速な血圧下降を目指すときは 2–10 μg/kg/min で開始し，目標まで血圧を下げる．緩徐な下降を図る時は 0.5–2 μg/kg/min で開始する．維持速度は 1–5 μg/kg/min が勧められる．

副作用

ニカルジピンの重大な副作用には麻痺性イレウス，低酸素血症，肺水腫・呼吸困難，狭心症，血小板減少，肝機能障害・黄疸がある．ジルチアゼムの重大な副作用には完全房室ブロック・高度徐脈・心停止，うっ血性心不全がある．

ニトログリセリンの重大な副作用には急激な血圧低下・心拍出量低下がある．急激な血圧低下，心拍出量低下，心拍数増加，投与終了後の遷延性血圧低下，リバウンド現象等があり，このような副作用が見られたら投与中止し，速やかに血圧を回復させたい場合は，ドパミン等の昇圧剤を投与する．ニコランジルの重大な副作用には，肝機能障害・黄疸，血小板減少がある．アルプロスタジルの重大な副作用はショックである．フェントラミンの副作用は急激な血圧低下によるショック様症状がある．

使用上の注意点

ニカルジピンは配合する輸液によっては pH が高い等の理由で本剤が析出することがある．また，例えばフロセミドなど混合すると配合変化を起こす注射剤が多いので注意を要する．ジルチアゼムも他剤との配合により pH が 8 を超える場合には，ジルチアゼムが析出することがある．

ニトログリセリンは，一般的に使用されている塩化ビニル製の輸液容器および輸液セット等に吸着し，投与量が正確に静脈内に投与されないので注意する．ニコランジルは高齢者や肝・腎機能障害がある患者では高い血中濃度を推移する可能性があるので必要に応じて減量する．急性心不全において左室流出路狭窄，肥大型閉塞性心筋症，または大動脈弁狭窄症のある患者では圧較差を増強し症状を悪化させる可能性がある．アルプロスタジルは静注で血管痛を誘発することがあるので，濃度を低くする，流量が多いルートから投与する，中心静脈から投与するなどの工夫が必要である．フェントラミンは過剰投与で血圧低下，反射性頻脈，心刺激でショックが見られることがある．低血圧，過剰な末梢血管拡張には拮抗薬であるノルアドレナリンを点滴静注する．その際はフェニレフリンの作用時間が短いので適切な調整が必要である．過剰な心刺激，高血圧発作には β 遮断剤を投与する．

ARB 薬や ACE 阻害薬は内服薬のみであり，麻酔科医が直接処方することは少ないが，高血