

新戦略に基づく
麻酔・周術期医学



麻酔科医のための 周術期の薬物使用法

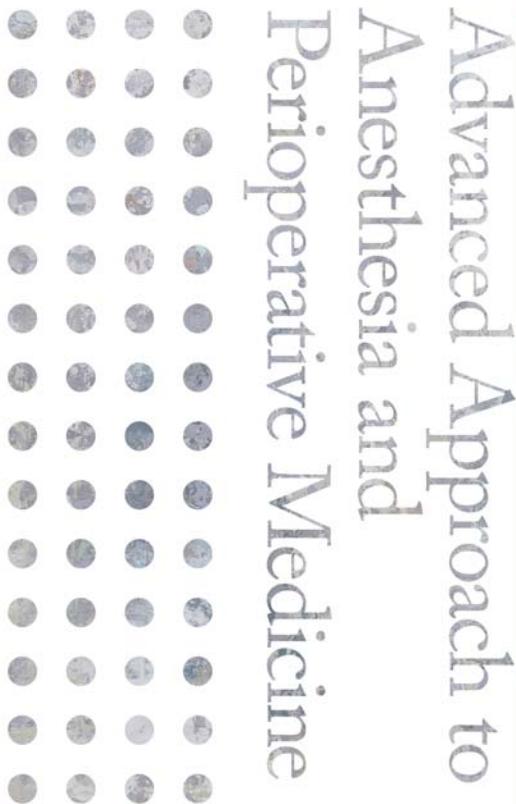
専門編集●川真田樹人 信州大学

監修●森田 潔 岡山大学

編集委員●川真田樹人 信州大学

廣田 和美 弘前大学

横山 正尚 高知大学



Advanced Approach to
Anesthesia and
Perioperative Medicine

中山書店

序

麻酔科医の使命は、術前から患者の併存疾患をコントロールし、術中は手術侵襲によるストレスから患者を守り、術後は患者の機能の回復を促進することです。このために麻酔科医は、周術期には多岐にわたる種類の薬物を使用し、安全かつ有効な全身管理を遂行し、患者の社会復帰を推進しなくてはなりません。したがって、麻酔科医は周術期に使用する数多くの薬物のメカニズム、薬物動態、薬力学、適応疾患・病態、使用用量、禁忌、副作用、薬物相互作用などに関する、詳細な知識を必要とされます。

麻酔科医にとっての薬理学書として、古くから『Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics』が用いられてきました。しかし、じっくりと勉強するには必須の書ですが、日々の臨床の現場での使用は難しいといえます。一方、ポケット版などの薬物使用書は数多く出版されていますが、薬物の作用メカニズムや薬物動態・薬力学など基礎的な記載は少なく、同種類の薬物における個別の薬物の利点と欠点など、より熟練した薬物使用のためには不十分といわざるを得ません。つまり現在において、実はプロフェッショナルな麻酔科医が満足できる、周術期の薬物に関する教科書は乏しいのではないのでしょうか。このような見地から、『新戦略に基づく麻酔・周術期医学』シリーズの1冊として、本書『麻酔科医のための周術期の薬物使用法』を刊行することにしました。

本書は、まず各項目の薬物を概説し、次いで薬物の使い分けについて解説していただきました。そして、個々の薬物について、作用機序や実際の具体的な使用方法について、豊富な図表を用いてコンパクトに記述いただきました。幸い、各分野のエキスパートに執筆いただくことができましたので、基礎的な事項から実践的な使用方法まで、初学者にも分かりやすい内容になったと確信しています。そして専門医には知識を整理し、一歩進んだ薬物使用法を学べる教科書になったと自負しています。

麻酔科医が周術期管理を実践するためには、神経・呼吸・循環・免疫・代謝・内分泌などの幅広い知識が必要です。薬理学的視点を軸に、本書が読者の皆さんの日々の周術期管理の一助となることを願っています。

2015年3月

信州大学医学部麻酔蘇生学教室教授

川真田樹人

CONTENTS

1章 術前使用薬物

- 1-1 術前使用薬の周術期使用の原則 稲田英一 2
① 基本原則 2 / ② 突然の中止によりリスクが増す薬物 3 / ③ 術前使用薬の継続が危険である薬物 4 / ④ 状況や病態により中止や継続の判断が異なるもの 6 / ⑤ 一般的に投与を継続する薬物 7 / ⑥ 術前使用薬物に応じた対応 7
- 1-2 降圧薬 原 哲也 9
① Ca拮抗薬 9 / ② ARB/ACE阻害薬 10 / ③ 利尿薬 11 / ④ β 遮断薬 11 / ⑤ α 遮断薬 11 / ⑥ 抗アルドステロン薬 12
- 1-3 糖尿病治療薬 江木盛時 13
① 術前の経口糖尿病薬 13 / ② インスリン皮下注射薬 15 / ③ 糖尿病患者における術前血糖管理 15
Column 術前血糖管理における細胞内飢餓の予防 15
Column 糖尿病診断基準 16
Column 血糖コントロールの評価 16
- 1-4 気管支拡張薬 落合亮一 17
① 種類 17 / ② 作用機序 17 / ③ 薬物動態 18
- 1-5 ステロイド 津崎晃一 21
① 糖質コルチコイド 21 / ② 副腎皮質不全 21 / ③ ステロイドカバーの実際 22
- 1-6 抗てんかん薬 熊澤昌彦, 飯田宏樹 24
① 抗てんかん薬の作用機序 24 / ② 抗てんかん薬の併用薬物への影響 25 / ③ 麻酔関連薬物でのてんかんへの影響 25 / ④ 周術期の投薬管理 25 / ⑤ てんかん患者の全身麻酔管理 26
- 1-7 向精神薬 平木照之, 牛島一男 27
① 抗うつ薬 27 / ② 抗精神病薬 28 / ③ 抗パーキンソン病薬 29
- 1-8 抗凝固薬, 抗血小板薬 斉藤仁志, 森本裕二 31
① 静脈血栓塞栓症の予防について 31 / ② 周術期における抗血栓薬の休業期間について 33

2章 麻酔薬, 麻酔関連薬

2-1 オピオイド

- 周術期におけるオピオイドの使い方 福田和彦 38
① レミフェンタニル 増井健一 43
② フェンタニル 増井健一 46
③ モルヒネ 河野 崇, 横山正尚 48
Column モルヒネを用いた硬膜外鎮痛法の例 (成人患者) 51

Column モルヒネ IV-PCA による術後鎮痛法の例（成人患者） 51

- ④ ブプレノルフィン……………濱口眞輔 52
- ⑤ ペチジン……………巻野将平, 溝淵知司 55
- ⑥ ペンタゾシン……………土井克史 57
- ⑦ ナロキソン……………大久保潤一, 垣花 学 60
- ⑧ ドキサプラム……………大久保潤一, 垣花 学 61

2-2 静脈麻酔薬

静脈麻酔薬, 鎮静薬の使い方……………渡部恭大, 小坂橋俊哉 64

Column プロポフォール注入症候群 (PRIS) 68

Column バルビツレートの使用禁忌: 重症気管支喘息 68

Column ドロペリドールの使用禁忌: QT 延長症候群 68

- ① プロポフォール……………小坂橋俊哉 70
- ② チオペンタール / チアミラール……………三井裕介, 肥川義雄 72
- ③ ミダゾラム / 他のベンゾジアゼピン……………吉川裕介, 山蔭道明 75
- ④ フルマゼニル……………水野 樹 78
- ⑤ ケタミン……………廣田和美 81

Column ケタミンはオピオイド? 83

- ⑥ デクスメドトミジン……………原田浩輝, 垣花泰之 85
- ⑦ ドロペリドール……………平木照之, 牛島 一男 88

Column 薬剤誘発性 QT 延長症候群 90

- ⑧ エトミデート……………廣田和美 91

Column 敗血症患者におけるエトミデートの使用 93

2-3 筋弛緩薬と関連薬

筋弛緩薬と拮抗薬の使い方……………北島 治, 鈴木孝浩 94

Column プライミング量は 0.03 mg/kg 95

- ① ロクロニウム……………岩崎 肇, 岩崎 寛 100
- ② ベクロニウム……………磨田 裕 102
- ③ スキサメトニウム……………加藤正人 107

Column 悪性高熱症を誘発するリスク 108

- ④ ネオスチグミン……………前島亨一郎, 中塚秀輝 109

Column 重症筋無力症におけるネオスチグミン 110

Column ネオスチグミンの鎮痛作用 111

- ⑤ ネオスチグミン / アトロピン合薬……………前島亨一郎, 中塚秀輝 113

Column ネオスチグミン / アトロピン合薬誕生の背景 113

- ⑥ エドロホニウム……………佐藤哲文 114

- ⑦ スガマデクス……………高木俊一 117

Column 分子量からみるスガマデクスの包接力 119

- ⑧ ダントロレン……………市原靖子, 菊地博達 120

2-4 吸入麻酔薬

吸入麻酔薬の使い方……………高橋哲也 122

① 亜酸化窒素	森本康裕	128
Topics 亜酸化窒素はもう必要ないか? 128		
② セボフルラン	金澤正浩, 鈴木利保	130
Column セボフルラン導入のシミュレーション 133		
③ イソフルラン	川口昌彦, 新城武明	134
④ デスフルラン	木山秀哉	137

2-5 局所麻酔薬

周術期における局所麻酔薬の使い方	紫藤明美, 齊藤洋司	141
Column 濃度の使い分け 143		
Column 局所麻酔薬の薬物動態と2つの注目部位 145		
① リドカイン	小田 裕	148
② メピバカイン	富田由紀子, 平川奈緒美	151
③ ロピバカイン	大西 毅, 馬場 洋	152
Topics ロピバカインの投与量, 本当に安全? 155		
④ プピバカイン	上山博史	156
⑤ レボプピバカイン	布施谷仁志, 川真田樹人	159
Column S体とR体 159		
⑥ 脊髄くも膜下麻酔用局所麻酔薬 テトラカイン, プピバカイン	藤原祥裕	162
Column 帝王切開術に対する低用量プピバカイン脊髄くも膜下麻酔 166		

2-6 消炎鎮痛薬, その他の鎮痛薬

NSAIDs, その他の鎮痛薬使用の考え方	杉山陽子, 飯田宏樹	167
Column フルルビプロフェンアキセチルの効果 169		
① COX-1 阻害薬	伊東久勝, 山崎光章	172
Column アスピリン喘息 175		
② COX-2 阻害薬	伊東久勝, 山崎光章	176
Column NO-NSAIDs 177		
③ アセトアミノフェン	川真田樹人	179
④ $\alpha 2\delta$ サブユニットブロッカー	吉村文貴, 飯田宏樹	181

3章 全身管理薬

3-1 循環作動薬

周術期における循環作動薬の使い方	外 須美夫, 宮崎良平	186
① エフェドリン	外 須美夫, 宮崎良平	192
② フェニレフリン	野村 実	194
Column triple index 195		
③ ドパミン	上村裕一, 松永 明	197
④ ドブタミン	上村裕一, 松永 明	199
⑤ アドレナリン	野村 実	201
⑥ ノルアドレナリン	野村 実	203

⑦ イソプレナリン	谷口正彦, 矢野武志, 恒吉勇男	206
⑧ ミルリノン	谷口正彦, 恒吉勇男	208
⑨ オルプリノン	大西佳彦	211

3-2 降圧薬／冠拡張薬

周術期における降圧薬の使い方	木田紘昌, 土田英昭	213
Column 脳出血時の降圧目標		216
① ニカルジピン	西和田 忠, 川口昌彦	219
Column ニカルジピンは腎臓に良い?		220
② ジルチアゼム	鈴木健二	221
③ ニトログリセリン	小畑友里江, 吉原達也, 重見研司	223
④ ニトロプルシド	小畑友里江, 重見研司	226
⑤ ニコランジル	石垣麻衣子, 田中 誠	229
⑥ アルプロスタジルアルファデクス	大瀧 恵, 川前金幸	230

3-3 抗不整脈薬

周術期における不整脈と抗不整脈薬の使い方	中里桂子, 古市結富子, 坂本篤裕	233
① アトロピン	高橋伸二	237
Tips advanced life care support とアトロピン		239
② ランジオロール	中里桂子, 古市結富子, 坂本篤裕	240
③ ベラパミル	時岡宏明	244
④ プロプラノロール	小出康弘	247
Column 薬価による経済的効果は?		248
⑤ ジソピラミド	長崎 剛, 西川俊昭	251
⑥ リドカイン	宮部雅幸	254
Column 心筋活動電位における Na ⁺ チャネルの役割		254
⑦ ジギタリス	長崎 剛, 西川俊昭	256
⑧ メキシレチン	吉田明子, 山内正憲	258
⑨ アミオダロン	田中克哉, 堤 保夫	260
⑩ ニフェカラント	中里桂子, 坂本篤裕	263

3-4 利尿薬

周術期における利尿薬の使い方	新井正康, 岡本浩嗣	267
① フロセミド	持留真理子, 杉山由紀	273
② カンレノ酸カリウム	新井正康, 吉野和久, 岡本浩嗣	276
③ グリセロール	荻原幸彦, 内野博之	278
Topics AQP と疾患		278
Topics AQP と脳浮腫		280
④ マンニトール	荻原幸彦, 内野博之	281
⑤ カルペリチド	大西佳彦	283

3-5 気管支拡張薬

周術期における気管支攣縮の考え方	石川輝彦, 磯野史朗	285
------------------	------------	-----

- ① アミノフィリン……………大瀧 恵, 川前金幸 291
- ② ツロブテロール……………清水彩里, 川真田樹人 294
- ③ ステロイド……………長谷洋和, 澤村成史 296

3-6 抗痙攣薬

- 周術期における痙攣と抗痙攣薬の考え方……………福田秀樹, 河本昌志 300
 - Column 心臓手術後の痙攣の予測因子 305
- ① フェノバルビタール……………鈴木康之 306
- ② フェニトイン……………歌田浩二, 松本美志也 309
- ③ マグネシウム……………角倉弘行 312

3-7 抗アレルギー薬／ステロイド

- 周術期におけるアレルギーと抗アレルギー薬の考え方……………齋藤 繁, 高澤知規 314
 - Column I型アレルギー反応について 314
 - Column アナフィラキシーとアナフィラキシー様反応 316
 - Topics アナフィラキシーショックの治療に関する試案 318
- ① メトクロプラミド……………箱崎貴大, 村川雅洋 320
- ② ドロペリドール……………五十洲 剛, 村川雅洋 322
- ③ オンダンセトロン……………中畑克俊, 川股知之 325
- ④ クロルフェニラミン……………坂本成司, 稲垣喜三 327
- ⑤ ヒドロキシジン……………稲垣喜三, 坂本成司 329
- ⑥ ヒドロコルチゾン……………萬家俊博 332
- ⑦ メチルプレドニゾロン……………矢田部智昭, 横山正尚 335
 - Column 食道癌手術におけるメチルプレドニゾロンの意義 336
- ⑧ デキサメタゾン……………築瀬 賢, 白神豪太郎 337

3-8 抗血小板薬

- 周術期における止血機能の考え方……………石田祐基, 西脇公俊 340
- ① アスピリン……………香取信之 349
 - Column アスピリンの効果：有核細胞と無核細胞の違い 350
- ② チクロピジン……………中嶋康文, 中山力恒 352
- ③ クロピドグレル（プラスグレル）……………中嶋康文, 中山力恒 354
 - Topics 新規抗血小板薬 356
 - Column クロピドグレル, チクロピジン抵抗性 356
 - Advice 周術期の休薬とブリッジング 357
- ④ シロスタゾール……………川島信吾, 佐藤重仁 359
- ⑤ ジピリダモール……………川島信吾, 佐藤重仁 362

3-9 抗凝固薬, 血栓溶解薬

- 周術期における凝固機能の考え方……………香取信之, 森崎 浩 365
- ① ヘパリン……………萬 知子 370
 - Column 生理的ヘパリンの抗凝固作用は？ 371
- ② 低分子量ヘパリン（エノキサパリン）……………北口勝康 373

③	フォンダパリヌクス	黒岩政之	376
④	ダナパロイド	藤田喜久	380
⑤	アルガトロバン	奥田泰久	383
⑥	ワルファリン	槇田浩史	385
	Column 殺鼠剤としてのワルファリン		385
	Column ワルファリンのモニタリング		386
⑦	プロタミン	槇田浩史	389
⑧	アルテブラーゼ	萬 知子	391
	Column アルテブラーゼとウロキナーゼ		393
⑨	モンテブラーゼ	井上聡己	394

4章 輸液, 輸血

4-1 補充輸液

	周術期における輸液の考え方	宮尾秀樹	398
	Column サードスペース (third space)		400
①	生理食塩液	宮尾秀樹	403
	Column Gibbs-Donnan 平衡		405
②	乳酸リンゲル液	小竹良文	406
③	酢酸リンゲル液	横瀬真志, 後藤隆久	409
	Column 術中に大量投与する場合の注意		411
④	重炭酸リンゲル液	横瀬真志, 後藤隆久	411
⑤	アルブミン	小森万希子	414
	Column 集中治療領域におけるアルブミン製剤投与の是非		415
⑥	HES 製剤	小竹良文	417
⑦	維持輸液製剤	西田 修	420
	Column 輸液の浸透圧比と生体内での機能的浸透圧および水分分布		421

4-2 輸血

	周術期における輸血の考え方	森松博史	423
①	赤血球液	玉井佳子	427
	Column 製剤内容液の経時的变化		429
②	新鮮凍結血漿	玉井佳子	431
③	濃厚血小板	玉井佳子	434
	Advice 自施設へのPCの供給(に要する)時間を把握しておくことが必要		435
④	クリオプレシピテート	藤田公彦, 多田羅恒雄	436
	Column FFP とクリオプレシピテートの違い		437

5章 抗菌薬

5-1 抗菌薬

	周術期における感染症学と抗菌薬・消毒薬	志馬伸朗	440
--	---------------------	------	-----

① アンピシリン	甲田賢一郎, 北村享之	448
② スルバクタム	甲田賢一郎, 北村享之	450
③ ピペラシリン	岡安理司, 大嶽浩司	452
Column	PK/PD 理論	454
④ タゾバクタム・ピペラシリン	岡安理司, 大嶽浩司	456
⑤ セファゾリン	松本 聡, 松本美志也	459
⑥ セフトリアキソン	山本拓巳, 飯田宏樹	463
⑦ セフェピム	原 哲也	467
Column	発熱性好中球減少症	468
⑧ メロペネム	宮部雅幸	470
Column	カルバペネムを分解するβラクタマーゼ	471
⑨ アミカシン	斉藤仁志, 森本裕二	471
⑩ シプロフロキサシン	落合亮一	474
⑪ バンコマイシン	坂口嘉郎	477
Column	バンコマイシンの周術期予防的投与	478

6章 抗ウイルス薬, 抗真菌薬

6-1 抗ウイルス薬, 抗真菌薬

周術期における抗ウイルス薬, 抗真菌薬の使い方と実際	佐和貞治	482
Column	ニューモシスチス肺炎	488

7章 周術期, ICUにおける栄養

7-1 周術期, ICUにおける栄養

周術期, ICUにおける周術期の輸液, 栄養サポートの考え方	吉村真一朗, 祖父江和哉	490
Column	患者の満足と医療者の満足	493
① 輸液製剤	吉村真一朗, 祖父江和哉	495
Column	TPNとインスリン	497
② 糖液	澤田麻衣子, 徳平夏子, 橋本 悟	498
③ アミノ酸製剤	澤田麻衣子, 徳平夏子, 橋本 悟	504
④ 脂質	澤田麻衣子, 徳平夏子, 橋本 悟	509
⑤ 経腸栄養製剤	坂口嘉郎	511
Column	早期経腸栄養の有用性に関するメタアナリシス	513

索引	515
----	-----

2-2

静脈麻酔薬

静脈麻酔薬, 鎮痛薬の使い方

表1 薬物誤投与回避のための5つの指針

1. 薬剤開封時および投与前のラベル確認
2. 薬物記載ラベルの標準化
3. シリンジに必ず薬剤名を記載
4. 薬剤を規定の引き出しや作業台上で取り扱う
5. 薬剤開封時および投与前のダブルチェック

(Jensen LS, et al. Anaesthesia 2004; 59: 493-504¹⁾より)

▶ GABA :
gamma-aminobutyric acid

▶ NMDA :
N-methyl-D-aspartate (N-メチル-D-アスパラギン酸)

▶ AMPA :
α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (α-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾールプロピオン酸)

- 本項では, 周術期に使用される静脈麻酔薬として, プロポフォール, バルビツレート (チオペンタール, チアミラール), ベンゾジアゼピン (主にミダゾラム), ケタミン, デクスメデトミジン, ドロペリドールを取り上げ, 各々の作用機序や効果, 禁忌事項などについて概説する.
- 静脈麻酔薬 (種類, 用量) の誤投与は時に重大な事故につながりうる. Jensen らは薬物誤投与回避のための5つの指針をあげている¹⁾(表1).

a. 各静脈麻酔薬の作用機序

■ プロポフォール

- 広く中枢神経に抑制的に働く. GABA_A 受容体を賦活化, NMDA 受容体を抑制し, Ca²⁺チャネルのCa流入を修飾することが知られている.
- GABA_A 受容体はαサブユニット2つとβサブユニット2つ, γサブユニット1つの5量体で構成され, GABAの結合部位はα₁とβ₂サブユニットにまたがって存在し, プロポフォールは同部位に作用してCl⁻流入を促進することで抑制性後シナプス電位を生じさせ, 催眠作用を発現する.

■ バルビツレート

- GABA_A 受容体と結合しGABA作用の増強, または単独でCl⁻チャネルを開口させ, 催眠鎮静作用を発現する. グルタミン酸, アセチルコリンなどの興奮性神経伝達物質の放出抑制を介したシナプス伝達抑制も報告されている.

■ ベンゾジアゼピン

- 中枢神経系における抑制系神経伝達物質であるγアミノ酪酸 (GABA) の受容体を賦活化することにより, 鎮静・筋弛緩・抗不安・抗痙攣・健忘作用を発揮する.
- GABAは, 神経終末から放出され受容体に結合すると, イオンチャネルを介してCl⁻が細胞内に流入し, 神経細胞の興奮性が低下する. GABA機構はGABA受容体, ベンゾジアゼピン受容体ならびにCl⁻チャネルが複合体を形成しており, 本薬はベンゾジアゼピン受容体に働き間接的にGABAの作用を増強する.

■ ケタミン

- NMDA 受容体のCa²⁺チャネルを遮断して, 直接的にNMDA受容体拮抗薬として作用する.
- また, 前頭前野のNMDA受容体を遮断することによってグルタミン酸放出を促進し, 間接的にシナプス後AMPA受容体を刺激して興奮性神経伝達を

促進するため、近年精神科領域において抗うつ作用が注目されている。鎮痛作用については、主な作用部位は脊髄後角の NMDA 受容体である。

■ デクスメデトミジン

- 中枢性 α_2 受容体の選択的アゴニスト^{★1}である。
- 青斑核に存在する中枢性 α_{2A} 受容体を介して鎮静作用を発現し、また脊髄 α_{2A} 受容体を刺激して鎮痛作用をもたらす。孤束核などに分布する中枢性 α_{2A} 受容体を刺激して交感神経系の反応を抑制し、血圧・心拍数の低下をもたらす。末梢血管では α_{2B} 受容体を刺激することにより血管を収縮させる。

■ ドロペリドール

- ブチロフェノン系向精神薬に属する。GABA 受容体に作用すると考えられており、またドパミン、ノルアドレナリン、セロトニンの作用を修飾して情報伝達を抑制すると考えられている。延髄の化学受容体トリガーゾーン (CTZ) 内部の GABA 受容体に結合することにより制吐作用をもたらす。

b. 各静脈麻酔薬の効果 (表 2) と臨床使用

- ベンゾジアゼピンは筋弛緩作用を有し、舌根沈下をきたしやすい。先天性および後天性筋疾患患者においては禁忌となりうる。
- ケタミンは、気管支平滑筋弛緩作用や中枢性の交感神経刺激作用をもつため、喘息患者やショック状態の患者の麻酔導入において使用されることがある。局所麻酔作用を有する。
- プロポフォールは、ミダゾラム、チオペンタールと比較して context-sensitive half-time (CSHT, 図 1) が投与時間による影響を受けにくいことから、持続鎮静に適していると考えられるが、著明な覚醒遅延をきたした報告もある²⁾。
- プロポフォールは、抗痙攣作用を有していることから、抵抗性の痙攣重積発作に対して持続投与で使用される。また、制吐作用をもつ。

★1

α_2/α_1 選択性の比は 1,300:1 で、クロニジンの約 6 倍。

▶CTZ: chemoreceptor trigger zone

ベンゾジアゼピンは先天性および後天性筋疾患患者では禁忌となりうる

表 2 各静脈麻酔薬の効果

	鎮静・催眠	鎮痛	抗痙攣	筋弛緩作用
ベンゾジアゼピン	+	-	+	+
バルビツレート	+	-	+	-
ケタミン	+	+*1	-	-
ドロペリドール	+	-	-	-
プロポフォール	+	-	+	-
デクスメデトミジン	+	+*2	-	-

*1 日本においてケタミンは、2007年1月から麻薬指定を受け規制が強化された。ケタミンは身体離脱感や臨死体験といった精神症状を起し、欧米においてはケタミン乱用および依存症が社会問題化している。長期乱用により中枢神経系や循環系のみでなく、下部尿路異常や間質性膀胱炎などが起こる³⁾。

*2 単独での鎮痛作用は弱い。オピオイドなどの鎮痛薬の使用量を減少させることができる。

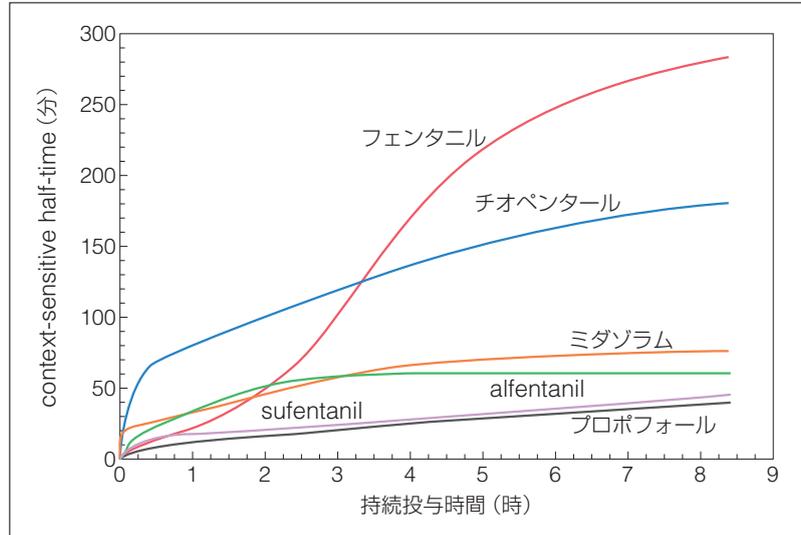


図1 麻酔薬の context-sensitive half-time

持続静注の中止後、血中薬物濃度が50%となるまでの時間をさす。“context”とは“持続投与時間 (infusion duration)”を示す。

(Hughes MA, et al. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. Anesthesiology 1992; 76: 334-41 より)

- デクスメトミジンは「局所麻酔下における非挿管での手術および処置時の鎮静」目的での使用が承認されたが、全身麻酔に移行する意識下気管支鏡下挿管に対する適応はない(2014年6月現在)。シバリングや血管収縮をきたす体温閾値を低下させ、反応を抑制する。

c. 呼吸 / 循環への影響

■ プロポフォール

- 心収縮力低下と末梢血管拡張作用により血圧は低下する。麻薬性鎮痛薬との併用で血圧低下は増強される。呼吸抑制は顕著であり、咽喉頭反射を抑制し気管支平滑筋拡張作用をもつ。頸動脈小体の化学受容体呼吸応答については、低酸素血症および高二酸化炭素血症のいずれも抑制する。

■ バルビツレート

- 前負荷減少、心収縮力低下、末梢血管抵抗低下により血圧は低下し、代償性に心拍数は上昇する。心係数は軽度低下か維持される。呼吸を抑制し、用量依存性にヒスタミンを遊離する。

■ ミダゾラム (ベンゾジアゼピン)

- プロポフォールなどと比べると循環抑制作用は弱いですが、個体差が大きく、著しい血圧低下や心停止をきたすことがある。心疾患患者において心室性不整脈を惹起しうる。筋弛緩作用をもち舌根沈下が起こりやすいため、気道確保の準備をしておくことが望ましい。

■ ケタミン

- 血圧および心拍数の一過性上昇作用をもつ。呼吸抑制作用は弱いですが、急速静

注時に一過性に呼吸抑制・呼吸停止を生じる場合がある。気道分泌物を増加させるため、喉頭痙攣、声門閉鎖などに注意が必要である。

■ デクスメデトミジン

- 血圧低下、心拍数減少は、とくに心疾患患者や循環血液量の減少した患者において顕著である。末梢血管の α_{2B} 受容体刺激作用による血管収縮で、初期負荷時に血圧上昇が起こることがある。他の麻酔薬や麻薬性鎮痛薬と併用した場合、呼吸抑制や呼吸停止が起こりうる。

■ ドロペリドール

- 交感神経節後線維の α 受容体遮断作用により、交感神経作動性アミンに対する反応性を低下させる。末梢血管拡張作用と相まって、血圧は低下する。肺血管抵抗も低下する。

d. 脳代謝 / 脳血流への影響

■ プロポフォール

- 用量依存性に脳代謝を抑制する。脳代謝の抑制（50%減少）および脳血管収縮作用により脳血流量は減少するため（40%減少）、頭蓋内圧は低下する。脳血管の二酸化炭素応答性および自己調節能は維持される。

■ バルビツレート

- 用量依存性に脳代謝を抑制する。脳代謝の減少（正常の約50%に減少すると平坦脳波を呈する）に伴い、脳血流量（最大約70%減少）と頭蓋内圧は低下する。脳灌流圧は維持される。

■ ミダゾラム（ベンゾジアゼピン）

- 脳代謝、脳血流ともに減少させる。

■ ケタミン

- 脳代謝は維持され、脳血流の増加により頭蓋内圧は上昇する。頭蓋内圧亢進状態の患者に対しては使用禁忌である。脳血管の二酸化炭素応答性および自己調節能は維持される。

■ デクスメデトミジン

- 脳代謝、脳血流ともに減少させる。

e. 各麻酔薬の禁忌

- 以下の患者においては使用禁忌となっている。

■ プロポフォール

- 大豆油、卵黄レシチン過敏症。小児での人工呼吸中の鎮静目的での使用（Column「プロポフォール注入症候群（PRIS）」参照）。

■ バルビツレート

- 急性間欠性ポルフィリン症、重症気管支喘息（Column「バルビツレートの使用禁忌：重症気管支喘息」参照）、Addison病。

■ ミダゾラム（ベンゾジアゼピン）

- 急性狭隅角緑内障、重症筋無力症、抗HIV治療薬投与中の患者★2。

デクスメデトミジンは自発呼吸の維持が最大の利点の一つ

★2

シトロム P450 に対する競合的阻害作用により過度の鎮静作用や呼吸抑制が生じる。

1 プロポフォール

propofol

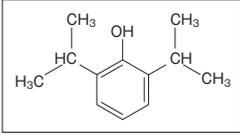


図1 プロポフォールの構造式

▶ GABA :
gamma-aminobutyric acid

★1

プロポフォールには制吐作用が認められており、術後悪心・嘔吐の頻度が少ないことが報告されている。

★2

年齢と体重、目標血中濃度を入力すると、自動的に単回静注量とそれに続く持続注用量が計算され実行されることから、シリンジポンプの持続静注速度を微調整する必要がなく便利である。しかし、商用のTCIポンプに年齢は入力しなければならないものの、組み込まれている薬物動態パラメーターには年齢が含まれていないことから、体重が同じであれば若年者でも老年者でも同量のプロポフォールが注入される点に注意が必要である。

- プロポフォール（ディプリバン®）は、化学式では2,6-ジイソプロピルフェノールで表されるようにフェノール骨格を有しているため脂溶性が高く、水に溶けにくいことから、脂肪乳剤の懸濁液として供給されている（図1）。

a. 作用機序

- プロポフォールはγアミノ酪酸（GABA）抑制性シナプスにおいて作用を増強することにより、鎮静・就眠作用を発揮するが、揮発性麻酔薬のように鎮痛作用や筋弛緩増強作用は有していない★1。
- プロポフォールは用量依存的に脳波を徐波化する。少量ではβ activationとよばれる速波活動の亢進が生じる。中等量ではδ、θ波（徐波）の割合が増え、至適麻酔レベルでは睡眠紡錘波が出現する。さらに深くなるとburst suppressionから平坦脳波に至る。

b. 薬物動態

- プロポフォールを単回静注後、就眠するまでの時間は10～30秒くらいとすみやかである。これは血中から効果部位へのプロポフォールの移行がすみやかであるためである。
- プロポフォールの代謝は肝臓における水酸化反応と、グルクロン酸・硫酸抱合の2段階である。これらの反応は肝機能に依存しないことから、肝機能障害患者においても覚醒遅延は生じにくい。代謝産物には薬理活性はなく、消失半減期は280分である。
- プロポフォールのcontext-sensitive half-timeは持続静注時間にかかわらずほぼ一定である¹⁾。具体的には、2時間の持続静注後にプロポフォールの投与を中止しても6時間の持続静注後に投与を中止しても、血中濃度が半減するまでの時間はそれぞれ20分、30分程度と大きな差はみられない。

c. 用法

- 薬物を持続静注する際には、効果を得るために必要な目標効果部位濃度、血中濃度の設定をしなければならない。target controlled infusion（TCI）とは、目標濃度が維持されるために必要な持続静注量を薬物動態パラメーターを基にコンピュータ制御する手法である。
- 現在、日本においては、プロポフォールのTCIシステムを組み込んだシリンジポンプが市販されている★2。
- 麻酔導入に用いる用量は、1～2.5 mg/kgの単回静注またはTCIによる目標血中濃度1～3 μg/mLであるが、いずれも併用する鎮痛薬や鎮静薬、個人差などにより大きく異なるため、患者が就眠するまで厳格な監視が必要となる。
- 術中麻酔維持のためには2～5 μg/mL程度の濃度が必要となるが、鎮痛手段や手術侵襲の大きさなどにより必要量は変化する。TCIを用いない場合に

② チオペンタール / チアミラール

thiopental / thiamilal

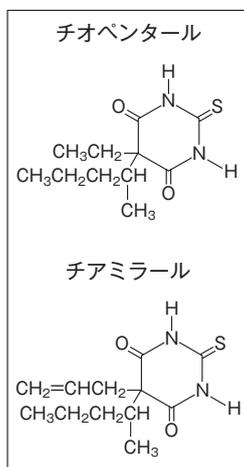


図1 チオペンタール / チアミラルールの構造式

▶GABA :
gamma-aminobutyric acid

▶NMDA :
N-methyl-D-aspartate

- チオペンタール (ラボナール®) / チアミラール (イソゾール®, チトゾール®) は, それぞれ 1935 年, 1948 年に合成されたバルビツール酸誘導体であり, ピリミジン環の 2 位にイオウが結合した, チオバルビツレートである (図 1).
- 日本では 1950 年代に承認され, 近代麻酔の発展に貢献した最も重要な麻酔薬の一つとされる.
- 淡黄色の粉末 (ナトリウム塩) の状態で保管される. 特異な臭いがあり, 溶解後は徐々に分解されるが, 冷蔵すれば 24 時間以上安定である.
- 日本麻酔科学会の「麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第 3 版」では, 両薬剤の作用はほぼ同等とされ, バルビツール酸としてまとめられている. チアミラルールのほうがやや持続時間が長く, 作用発現も早い.

a. 作用機序

- 抑制性の神経伝達物質である γ-アミノ酪酸 (GABA) の受容体のうち, GABA_A 受容体を介して脳幹の上行性網様体賦活系を抑制する機序が最も重視されている. 活性化した GABA_A 受容体は Cl⁻ チャンネルを開口し, 細胞膜過分極によるシナプス後抑制を起こす. その他の機序はほとんど不明であるが, N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体の関与も解明されつつある¹⁾.
- ラット, マウスの研究では, NMDA 受容体が GABA 受容体による機序とは独立して, バルビツレートによる麻酔作用にかかわっていることが知られている. バルビツレートが細胞外のグルタミン酸の濃度を低下させたり, NMDA 受容体の活性を低下させたりすることで, 興奮性の神経活動を抑制している.

b. 薬物動態

- 肝代謝であり, 未変化体の腎排泄は投与量の 1% 未満である. しかし, 分布容積が比較的大きいためか, 肝硬変の進んだ患者においても, 血漿からのクリアランスの速度に影響はない. ただし, 血漿中のタンパク量が減少しているとフリーのチオペンタールの割合が増えるため, ボーラス投与直後の反応は大きくなる可能性がある.
- チオペンタールの主たる代謝経路は酸化であり, 容易に尿中排泄されるカルボン酸などの物質へと変化する. それらの代謝産物はグルクロン酸抱合され, 胆汁中へも排泄される. その他の代謝経路には, 脱イオウ化, バルビツール酸骨格の開環があるが, 酸化に比べ関与する割合はわずかである.
- コンパートメントモデルでの薬物動態モデルがよく合致する (表 1).
- 脂肪との親和性が高いため, 女性, 妊娠中の患者, 肥満患者に繰り返しの投与をした際は, 除去半減期が延長する可能性がある.