JFA

臨床麻酔 薬理学書

clinical anesthesia pharmacology

日本麻酔科医会連合出版部　編

編集主幹
森田　潔　岡山大学名誉教授
川崎医科大学特任教授

編集委員
川真田樹人　信州大学教授
齋藤　繁　群馬大学教授
佐和貞治　京都府立医科大学教授
廣田和美　弘前大学教授
溝渕知司　神戸大学教授

中山書店

まえがき

一般社団法人日本麻酔科医会連合では，事業活動の1つとして出版部を設け，麻酔科医としての基本的な知識と技術を網羅した書籍を，編集・出版することといたしました．本書『臨床麻酔薬理学書』は，医会連合出版部として初めて発刊する書籍です．これに先立つ2022年には，同じ編集委員のもと，麻酔科医にとって日常の麻酔医療の指針となる『臨床麻酔科学書』を出版しました．最新の麻酔科学全般の知識と技術を網羅した成書の決定版です．『臨床麻酔薬理学書』は，『臨床麻酔科学書』の内容をさらに深く掘り下げて充実させた，麻酔科学に関わる薬理学の成書と言えます．

「麻酔科学は臨床薬理学である」と言われるほど，薬理学の知識は麻酔科医にとって必要不可欠であり，麻酔科学の根幹をなす学識の1つです．日常の臨床麻酔に関わる薬剤投与量，投与方法などを示した「マニュアル本」は多く出版されていますが，麻酔科医は，安全・安心な麻酔医療を提供するために，薬理学を勉強し，使用する薬剤の薬力学や薬物動態学を理解したうえで麻酔医療を行うことが何より大切です．今回，このような考えのもと，臨床麻酔で使用するほぼすべての薬剤を網羅した薬理学書を編集し，出版することができました．

本書が，麻酔科専門医や研修医，医学生，専攻医，さらには看護師，臨床工学士など，麻酔科学を学び実践するすべての医療従事者にとって，麻酔医療を行ううえで必要な薬理学の最新の知識習得の一助となり，結果的として麻酔科学の発展につながることを心から願っています．

2023年11月

一般社団法人日本麻酔科医会連合事務局長
川崎医科大学総合医療センター特任教授
岡山大学名誉教授

森田　潔

目 次

まえがき …… iii
執筆者一覧 …… xii

第1部 薬理学総論 1

1章 薬物動態学 …… 増井健一 2

1.1 はじめに …… 2
1.2 なぜ薬物濃度を利用するか？ …… 3
1.2.1 全身麻酔薬の濃度を利用する理由 3
1.2.2 麻薬の濃度を利用する理由 4
1.2.3 ロクロニウム濃度を利用する理由 5
1.2.4 予測血中濃度，効果部位濃度を利用しない理由は？ 6
1.3 予測血中濃度と効果部位濃度 …… 6
1.4 コンパートメントモデルと生理学的モデル …… 7
1.4.1 コンパートメントモデル 7
1.4.2 生理学的モデル 9
1.4.3 どちらのモデルの臨床での血中濃度予測に役立つか？ 9
1.5 効果部位モデル（effect compartment model） …… 10
1.6 コンパートメントモデルの構築方法 …… 11
1.6.1 two-stage analysis（standard two stage analysis） 11
1.6.2 母集団薬物動態モデリング（population pharmacokinetic modeling） 11
1.7 母集団モデルの評価方法 …… 12
1.7.1 prediction error derivatives 12
1.7.2 goodness of fit plot 12
1.8 モデル構築の意義：表現（description），予測（prediction）と外的妥当性 …… 13
1.9 薬物動態モデル（コンパートメントモデル）のパラメータと共変量 …… 14
1.10 どの薬物動態モデルを使うか？ …… 18
1.11 予測に影響する因子 …… 20
1.12 予測濃度の使い方 …… 20
1.12.1 予測濃度と実測濃度の関係から考える予測濃度の利用方法 20
1.12.2 実測濃度÷予測濃度（もしくは，実測濃度と予測濃度の差）は術中に変化する 21
1.12.3 予測濃度を使うときは，効果の評価をセットで行う 21
1.13 吸入麻酔薬の投与設定濃度，呼気濃度・吸気濃度，脳内濃度 …… 22

2章 薬力学 …… 増井健一 24

2.1 はじめに …… 24
2.2 薬物の効果を評価する方法 …… 24
2.2.1 理学的所見 24
2.2.2 脳波モニタ 25
2.2.3 筋弛緩モニタ 29
2.2.4 バイタルサイン 30

2.3 濃度と効果の関係を表すモデル …… 30
2.3.1 Sigmoid E_{max} モデル 30
2.3.2 応答反応曲面モデル（response surface model） 32
2.4 薬物相互作用 …… 33
2.5 濃度と効果の関係の評価と，濃度を利用した効果のコントロール …… 34
2.5.1 過量投与と過少投与の問題点 35
2.5.2 薬物投与前に効果を推測する必要性と方法 35
2.5.3 薬物投与初期に薬物効果を評価する方法 37
2.5.4 全身麻酔中の薬物効果の評価方法と濃度のコントロール 38
2.6 覚醒と術後に向けた濃度コントロールのプラン …… 40
2.6.1 全身麻酔薬 40
2.6.2 鎮痛薬 41
2.6.3 筋弛緩薬 43
2.7 拮抗薬の薬力学 …… 43
2.8 効果が消失するということ：半減期と効果消失はほとんど無関係 …… 44
2.9 急性耐性と離脱症候群 …… 45
2.9.1 急性耐性（acute tolerance） 45
2.9.2 離脱症候群（withdrawal syndrome） 46
2.10 おわりに …… 46

第2部 各種薬物 49

3章 吸入麻酔薬 …… 茶木友浩，山蔭道明 50

3.1 総論 …… 50
3.1.1 歴史 50
3.1.2 吸入麻酔薬の種類 56
3.1.3 作用機序 56
3.1.4 薬物動態 59
3.1.5 代謝 60
3.1.6 薬効 61
コラム●冠動脈盗血現象 63
3.1.7 副作用 65
3.1.8 悪性高熱症 67
コラム●ダントロレン使用上の注意点 71
3.1.9 吸入麻酔薬と地球環境 72
3.2 揮発性吸入麻酔薬 …… 74
3.2.1 イソフルラン 74
3.2.2 セボフルラン 78
コラム●緩徐導入 vs. 急速導入 83
3.2.3 デスフルラン 85
3.3 ガス麻酔薬 …… 88
3.3.1 亜酸化窒素 89
3.3.2 キセノン 92

4章 静脈麻酔薬関連 …… 99

4.1 総論 …… 斎藤淳一 99
4.1.1 静脈麻酔法の歴史 99
4.1.2 静脈麻酔薬の歴史 99

4.2 プロポフォール …… 竹川大貴　104
4.2.1 作用機序　104
4.2.2 薬物動態・代謝　105
4.2.3 薬理作用　106
4.2.4 使用方法　107
4.2.5 副作用　107
4.3 ベンゾジアゼピンおよび関連薬 …… 斎藤淳一　109
4.3.1 ミダゾラム　110
4.3.2 レミマゾラム　113
4.3.3 フルマゼニル　118
4.4 バルビツレート―チオペンタール，チアミラール，メトヘキシタール …… 斎藤淳一　118
4.4.1 作用機序　118
4.4.2 薬理作用　118
4.4.3 薬物動態・代謝　120
4.4.4 使用方法　120
4.4.5 副作用　121
4.4.6 使用上の注意点　121
4.5 ケタミン …… 工藤隆司　123
4.5.1 作用機序　123
4.5.2 薬物動態・代謝　126
4.5.3 薬理作用　127
4.5.4 副作用　131
4.6 デクスメデトミジン …… 野口智子　133
4.6.1 作用機序　133
4.6.2 薬物動態・代謝　133
4.6.3 薬理作用　135
4.6.4 使用方法　136
4.6.5 副作用　138
4.7 ドロペリドール …… 野口智子　139
4.7.1 作用機序　139
4.7.2 薬物動態・代謝　139
4.7.3 薬理作用　139
4.7.4 使用方法　140
4.7.5 副作用　141
5章　オピオイド …… 143
5.1 総論 …… 大屋里奈，天谷文昌　143
5.1.1 歴史　143
5.1.2 種類　143
5.1.3 作用機序　144
5.1.4 オピオイドに共通する薬物動態　145
コラム●薬物相互作用　146
5.1.5 オピオイドに共通する薬効　147
コラム●生体内利用率と換算比　147
コラム●オピオイドの薬理遺伝学　147
5.1.6 オピオイドに共通する副作用　148
5.2 フェンタニル，レミフェンタニル，モルヒネ，コデイン，ペチジン …… 山北俊介，天谷文昌　148
5.2.1 フェンタニル　148
5.2.2 レミフェンタニル　149
5.2.3 モルヒネ　150
5.2.4 コデイン　152
5.2.5 ペチジン　153
5.3 オキシコドン，ヒドロモルフォン，トラマドール，タペンタドール，メサドン …… 永井義浩，天谷文昌　154
5.3.1 オキシコドン　154
5.3.2 ヒドロモルフォン　155
5.3.3 トラマドール　156
5.3.4 タペンタドール　157
5.3.5 メサドン　158
5.4 ペンタゾシン，ブプレノルフィン …… 谷口彩乃，天谷文昌　159
5.4.1 ペンタゾシン　159
5.4.2 ブプレノルフィン　160
5.5 オピオイド拮抗薬 …… 早瀬一馬，天谷文昌　162
5.5.1 ナロキソン塩酸塩　162
5.5.2 レバロルファン酒石酸塩　163

5.5.3 ナルデメジントシル酸塩錠　163
5.5.4 臭化物メチルナルトレキソン　164

6章　鎮痛薬：オピオイド以外 …… 山﨑亮典，川股知之　168

6.1 非ステロイド性抗炎症薬 …… 168
6.1.1 NSAIDs の作用機序　168
6.1.2 NSAIDs の種類　169
6.1.3 適応　169
6.1.4 副作用　170
6.2 アセトアミノフェン …… 171
6.2.1 アセトアミノフェンの特徴　171
6.2.2 適応と使用法　173
6.2.3 副作用　173
6.2.4 処方時に注意を要する症例　174
6.2.5 相互作用　174

7章　筋弛緩薬・拮抗薬・関連薬 …… 鈴木孝浩　176

7.1 総論 …… 176
7.1.1 神経終末でのアセチルコリン（ACh）の貯蔵と分泌　176
7.1.2 ACh 受容体チャネルの開放　177
7.1.3 興奮収縮連関　177
7.2 脱分極性筋弛緩薬 …… 179
7.2.1 作用機序　179
7.2.2 効果差に関与する因子　180
7.2.3 代謝　180
7.2.4 副作用　180
7.3 非脱分極性筋弛緩薬 …… 182
7.3.1 作用機序　183
7.3.2 構造による分類と特徴　183
7.3.3 効果差に関与する因子　186
7.4 拮抗薬 …… 189
7.4.1 スガマデクス　190
7.4.2 カラバディオン　192
7.4.3 抗コリンエステラーゼ薬/ネオスチグミン，エドロホニウム　192
7.5 関連薬 …… 193
7.5.1 ダントロレン　193
7.5.2 A 型ボツリヌス毒素　194

8章　局所麻酔薬 …… 196

8.1 総論 …… 松浦　正，森　隆　196
8.1.1 局所麻酔薬の定義と歴史　196
8.1.2 局所麻酔薬の構造・特性　197
8.1.3 局所麻酔薬の作用機序　198
8.1.4 局所麻酔薬の薬物動態　201
8.1.5 局所麻酔薬中毒　202
8.1.6 メトヘモグロビン血症　204
コラム●脂肪乳剤による薬物中毒治療　204
コラム● 2021 年のノーベル医学生理学賞　204
8.2 各論 …… 日野秀樹，堀耕太郎，森　隆　205
8.2.1 リドカイン（キシロカイン®）　205
8.2.2 プロカイン塩酸塩（プロカニン）　208
8.2.3 メピバカイン（カルボカイン®）　209
8.2.4 ロピバカイン（アナペイン®）　210
8.2.5 ブピバカイン（マーカイン®）　211
8.2.6 レボブピバカイン（ポプスカイン®）　213
8.2.7 リポソームブピバカイン　214

9 章 循環作動薬関連 …… 福島　豊，北川裕利　217

9.1 血管収縮薬と強心薬：総論 …… 217
9.1.1 歴史的背景　217
9.1.2 作用機序　218
9.1.3 代謝と薬理作用　218
9.1.4 薬力学と相互作用　219
9.1.5 ゲノム薬理学　219
9.2 血管収縮薬と強心薬：各論 …… 220
9.2.1 アドレナリン（ボスミン®）　220
9.2.2 ノルアドレナリン　221
9.2.3 ドパミン（イノバン®，カタボン®，プレドパ®）　222
9.2.4 ドブタミン（ドブポン®，ドブトレックス®）　223
9.2.5 ホスホジエステラーゼⅢ阻害薬　225
9.2.6 エフェドリン（エフェドリン®）　226
9.2.7 フェニレフリン（ネオシネジン®）　227
9.2.8 バソプレシン（ピトレシン®）　227
9.3 血管拡張薬と抗高血圧薬：総論 …… 229
9.3.1 高血圧の原因　229
9.3.2 歴史的背景　229
9.3.3 効果部位とメカニズム　230
9.4 血管拡張薬と抗高血圧薬：各論 …… 231
9.4.1 ニカルジピン（ペルジピン®）　231
9.4.2 ジルチアゼム（ヘルベッサー®）　232
9.4.3 ニトログリセリン（ミリスロール®，ミオコール®）　234
9.4.4 ニコランジル（シグマート®）　235
9.4.5 フェントラミン（レギチーン®）　237
9.4.6 プロスタグランジン E_1（プロスタンディン®，タンデトロン®，アルプロスタジルアルファデクス）　237
9.4.7 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）　238
9.4.8 アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬　239
9.4.9 一酸化窒素（NO）（アイノフロー®）　240

10 章　抗不整脈薬関連 …… 田中克哉，角田奈美，米澤宏記　243

10.1 総論 …… 243
10.1.1 心筋イオンチャネルと活動電位　243
10.1.2 不整脈の発生メカニズム　244
10.1.3 抗不整脈薬の分類とその歴史　246
10.1.4 抗不整脈薬の副作用　250
10.2 Ⅰ群薬（ナトリウムチャネル遮断薬） …… 252
10.2.1 ジソピラミド：disopyramide phosphate 商品名/リスモダン®P 静注 50 mg　252
10.2.2 リドカイン：lidocaine 商品名/静注用キシロカイン®2%，リドカイン静注液 2%　254
10.2.3 ピルシカイニド：pilsicainide hydrochloride hydrate 商品名/サンリズム® 注射液 50　255
10.3 Ⅱ群薬（交感神経β受容体遮断薬） …… 256
10.3.1 ランジオロール：landiolol hydrochloride 商品名/オノアクト® 点滴静注用 50 mg・150 mg　256
10.3.2 プロプラノロール：propranolol hydrochloride 商品名/インデラル® 注射液 2 mg　258
10.4 Ⅲ群薬（カリウムチャネル遮断薬） …… 260
10.4.1 アミオダロン：amiodarone hydrochloride 商品名/アンカロン® 注 150・アミオダロン塩酸塩静注 150 mg　260
10.4.2 ニフェカラント：nifekalant hydrochloride 商品名/シンビット® 静注用 50 mg　262

10.5 Ⅳ群薬（カルシウムチャネル遮断薬）……263
10.5.1 ベラパミル：verapamil hydrochloride 商品名/ワソラン® 静注 5 mg，ベラパミル塩酸塩静注 5 mg　263
10.5.2 ジルチアゼム：diltiazem hydrochloride 商品名/ヘルベッサー® 注射用 50，ジルチアゼム塩酸塩静注用 50 mg　265
10.6 その他……266
10.6.1 アトロピン：atropine sulfate hydrate 商品名/アトロピン硫酸塩注射液，アトロピン注 0.05％シリンジ　266
10.6.2 ジゴキシン：digoxin 商品名/ジゴシン® 注 0.25 mg　267
10.6.3 アデノシン三リン酸二ナトリウム：adenosine triphosphate disodium（ATP）商品名/アデホス-L コーワ注 20 mg，ATP 注 20 mg　269

11 章　利尿薬……271

11.1 総論……江木盛時　271
11.1.1 利尿薬とは　271
11.1.2 各利尿薬における作用機序の違い　271
11.1.3 各利尿薬における適応の違い　272
11.1.4 各利尿薬における副作用の違い　272
11.1.5 各利尿薬の開発　273
11.1.6 生体における水分量　273
11.1.7 適正な循環血液量の評価　274
11.2 ループ利尿薬……廣津聡子　275
11.2.1 作用機序　275
11.2.2 適応疾患・病態　276
11.2.3 薬物動態・薬力学・薬物相互作用　276
11.2.4 使用方法　277
11.2.5 禁忌・副作用・使用上の注意　277
11.3 炭酸脱水酵素阻害薬……武田親宗　278
11.3.1 作用機序　278
11.3.2 適応疾患・病態　278
11.3.3 薬物動態・薬力学・薬物相互作用　279
11.3.4 使用方法　279
11.3.5 禁忌・副作用・使用上の注意　279
11.4 浸透圧利尿薬……宮尾真理子　280
11.4.1 作用機序　280
11.4.2 適応疾患・病態　280
11.4.3 薬物動態・薬力学・薬物相互作用　280
11.4.4 使用方法　281
11.4.5 禁忌・副作用・使用上の注意　282
11.5 ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド……白木敦子　283
11.5.1 作用機序　283
11.5.2 適応疾患・病態　284
11.5.3 薬物動態・薬力学・薬物相互作用　284
11.5.4 使用方法　284
11.5.5 禁忌・副作用・使用上の注意　285
11.6 バソプレシン V_2 受容体拮抗薬……大嶋圭一　285
11.6.1 作用機序　286
11.6.2 適応疾患・病態　286
11.6.3 薬物動態・薬力学・薬物相互作用　287
11.6.4 使用方法　288
11.6.5 禁忌・副作用・使用上の注意　288

12 章　抗血栓薬・抗線溶薬……290

12.1 総論……小川　覚　290
12.1.1 止血と血栓形成　290
12.1.2 止血機序　290
12.1.3 抗血栓機序　292
12.1.4 血栓症と抗血栓療法　293

12.2 未分画ヘパリン …… 田村高廣，小川　覚　294
12.2.1 化学構造　294
12.2.2 作用機序　295
12.2.3 ヘパリン抵抗性　296
12.2.4 副作用　296
12.3 低分子ヘパリン …… 田村高廣，小川　覚　297
12.3.1 化学構造・作用機序　297
12.3.2 低分子ヘパリンの種類　299
12.3.3 副作用　299
12.4 プロタミン …… 田村高廣，小川　覚　299
12.4.1 化学構造・作用機序　300
12.4.2 使用方法　300
12.4.3 副作用　301
12.5 その他の抗凝固薬 …… 前田琢磨，小川　覚　302
12.5.1 ワルファリン　302
12.5.2 直接経口抗凝固薬　303
12.5.3 ダナパロイド　304
12.5.4 フォンダパリヌクス　304
12.5.5 アルガトロバン　304
12.5.6 今後の展望　305
12.6 抗血小板薬 …… 岩崎夢大，小川　覚　306
12.6.1 血小板血栓の形成機序　306
12.6.2 抗血小板薬の種類とその作用部位　306
12.6.3 おわりに　309
12.7 抗線溶薬 …… 吉井龍吾，小川　覚　310
12.7.1 リジン誘導体　310
12.7.2 セリンプロテアーゼ阻害剤　312

13 章　ステロイド …… 中井俊宏，祖父江和哉　314

13.1 総論 …… 314
13.1.1 ステロイドの歴史　314
13.1.2 ステロイドの薬効　314
13.1.3 ステロイドの種類　315
13.1.4 ステロイドの作用機序　316
13.1.5 ステロイドの薬物動態　317
13.1.6 ステロイドの薬物相互作用　319
13.1.7 ステロイドの副作用　320
13.2 各論 …… 321
13.2.1 ヒドロコルチゾン　321
13.2.2 プレドニゾロン，メチルプレドニゾロン　322
13.2.3 デキサメタゾン，ベタメタゾン　323
コラム●アナフィラキシーに対するステロイド　324
13.2.4 使用上の注意　325
コラム●デキサメタゾンの術後疼痛に対する影響　326

14 章　制吐剤 …… 328

14.1 総論 …… 三好寛二，堤　保夫　328
14.1.1 分類　328
14.1.2 嘔吐を起こす疾患　329
14.1.3 嘔吐のメカニズム　329
14.1.4 制吐薬と分類　331
14.1.5 麻酔に伴う PONV　332
コラム●悪心・嘔吐を抑えるツボ　333
14.2 ドパミン D_2 受容体拮抗薬 …… 城戸健士郎，三好寛二　334
14.2.1 制吐薬としてのドパミン受容体拮抗薬　334
14.2.2 メトクロプラミド（プリンペラン®）　335
14.2.3 ドンペリドン（ナウゼリン®）　336
Advice ●メトクロプラミドの褐色細胞腫が疑われる患者への投与は禁忌　336
14.2.4 ドロペリドール（ドロレプタン®）　337

14.3 5-HT_3 受容体拮抗薬 …… 里見志帆，三好寛二　338
14.3.1 制吐薬としての 5-HT_3 受容体拮抗薬　338
14.3.2 オンダンセトロン（オンダンセトロン注 4 mg シリンジ「マルイシ」）　340
14.3.3 グラニセトロン（カイトリル®）　340
コラム● NNT と NNH　341
14.4 ステロイド …… 三好寛二，堤　保夫　342
14.4.1 ステロイドとは　342
14.4.2 制吐剤としてのステロイド　342
14.4.3 デキサメタゾン（デカドロン®）　343
14.4.4 その他のステロイド　344
コラム● DREAMS Trial　344
Advice ●周術期の抗炎症薬　344

15 章　産科麻酔関連薬 …… 346

15.1 総論 …… 加藤里絵　346
15.1.1 子宮の収縮薬・弛緩薬の開発経緯　346
15.1.2 子宮筋収縮のメカニズム　346
15.1.3 子宮収縮薬　348
15.1.4 子宮弛緩薬　348
15.1.5 その他の産科麻酔関連薬　349
15.2 子宮収縮薬 …… 日向俊輔　349
15.2.1 オキシトシン　350
15.2.2 麦角アルカロイド（エルゴメトリン，メチルエルゴメトリン）　352
15.2.3 プロスタグランジン（PG）$F_{2\alpha}$ 誘導体（ジノプロスト）　353
15.3 子宮弛緩薬 …… 加藤里絵　355
15.3.1 ニトログリセリン　355
15.3.2 リトドリン　356
15.4 マグネシウム製剤 …… 加藤崇央　358
15.4.1 作用機序　358
15.4.2 薬物動態　360
15.4.3 適応と使用法，注意点　361
15.4.4 禁忌　362
15.4.5 副作用　362
15.4.6 特記すべき薬物相互作用　362

16 章　消毒薬 …… 鈴木博人，川前金幸　364

16.1 総論 …… 364
16.2 各論 …… 366
16.2.1 アルコール（エタノール，イソプロパノール）　366
16.2.2 ポビドンヨード（イソジン®，イオダインなど）　368
16.2.3 クロルヘキシジングルコン酸塩（ヒビテン®，ヘキザック® など）　369
16.2.4 オラネキシジングルコン酸塩（オラネジン®）　369
16.2.5 ベンザルコニウム塩化物（ザルコニン® など）　370

索引 …… 373

［読者の皆様へ］
本書では，医薬品の適応，副作用，用量用法等の情報について極力正確な記載を心がけておりますが，その後の医学・医療の進歩からみて，その内容がすべて正確かつ完全であることを保証するものではありません．読者ご自身の診療に応用される場合には，当該医薬品の製造者による医薬品情報（添付文書）や機器の説明書など，常に最新の情報にあたり，十分な注意を払われることを要望いたします．

中山書店

8章 局所麻酔薬

8.1 総論

8.1.1 局所麻酔薬の定義と歴史

局所麻酔薬は，日常診療において高頻度に使用される薬剤の1つであり，麻酔科臨床において不可欠な薬剤である．局所麻酔薬は，軸索伝導を遮断することによって鎮痛効果を生じる．標的とする神経組織に直接投与され，その麻酔作用は投与された組織に限定される．また，臨床使用濃度においては，その作用は短時間で可逆性である．

局所麻酔薬は，歴史の長い薬剤であるが，その原点となるのはコカインである．コカインはコカの葉から抽出され，古代インカ帝国（1200年頃～1533年）では貴族が疲労回復と気分高揚を目的に使用していた．1860年にAlbert Niemann（独）が，コカインの抽出に成功して，その後，局所麻酔作用が明らかになり，浸潤麻酔・脊髄くも膜下麻酔などに使用された．合成に成功したのは1923年である．本邦では，1885年に初めて抜歯に使用された．

コカインには，モノアミントランスポーター阻害による神経興奮作用があり，気分高揚から耽溺性の危険がある．現在は麻薬指定されており，コカイン塩酸塩が血管収縮作用の利点から主に耳鼻咽喉科の表面麻酔に用いられている．

コカインの構造式（**図 1.1**）をみるとアミン・中間鎖・芳香環という基本構造は現在の局所麻酔薬と共通している．現在の局所麻酔薬は中間鎖の構造によってエステル型とアミド型に分けられる．1905年にプロカインが合成され，他のエステル型局所麻酔薬の合成が進んだ．

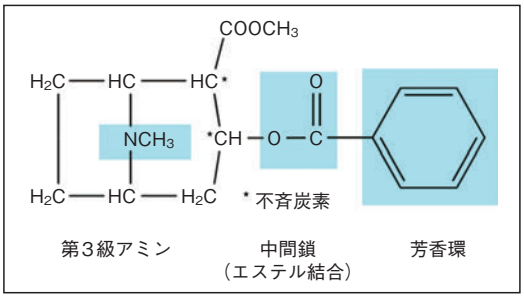

図 1.1　コカインの構造式
第3級アミンと芳香環がエステル結合でつながっている．現在使用されている局所麻酔薬の原型といえる．

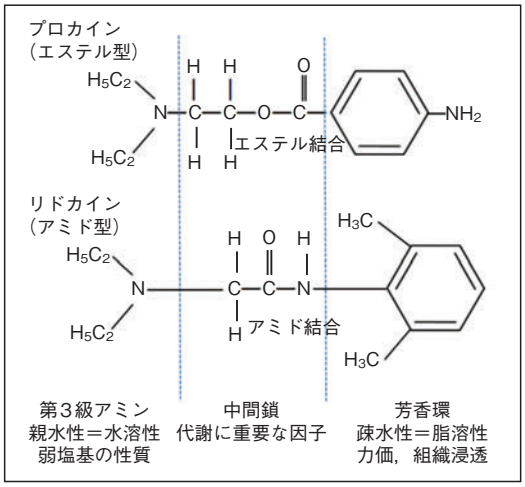

図 1.2　局所麻酔薬の基本構造
水溶性と脂溶性の2つの領域を持つ両親媒性で，第3級アミンが弱塩基の性質を持たせており，これが作用において重要である．

1943年には，アミド型局所麻酔薬リドカイン（キシロカイン®）が合成され（**図 1.2**），アミド型局所麻酔薬の開発が進んだ．

8.1.2

局所麻酔薬の構造・特性

基本構造と物理化学的性質

局所麻酔薬はアミノ基・中間鎖（炭素鎖）・芳香環の 3 基本構造からなる（図 1.2）．芳香環は局所麻酔薬の脂溶性に寄与している．前述の通り，中間鎖にエステル結合（-CO・O-）が含まれるとエステル型局所麻酔薬，アミド結合（-NH・CO-）が含まれるとアミド型局所麻酔薬である．アミノ基は塩基であり，H^+と親和性を有し一部が陽イオン型となる．局所麻酔薬は弱塩基でそれぞれ固有の解離定数（pKa 7.5-9.0）を有する．生体内では陽イオン型と塩基型をとり，その割合は pKa と組織 pH により Henderson-Hasselbalch の式で求められる（**図 1.3**）．

例えば pH 7.4 では，リドカイン（pKa 7.9）は陽イオン型が 76％で塩基型が 24％になる．ブピバカイン（pKa 8.1）では，陽イオン型が 83％で塩基型が 17％となる．細胞膜を通過するのは塩基型で，細胞内でその一部が陽イオン型となる．図 1.3 からもわかるように，生理的 pH では少しの変化で割合が大きく変化するので，pH の変化は作用においても重要である．

治療薬として使用する製剤は，溶解性と安定性を得るために塩酸塩水溶液として調剤されている．血中では多くがα_1糖タンパク質やアルブミンなどのタンパク質と結合している．薬理学的活性を有するのはタンパク非結合分画（遊離型）で，タンパク結合率は局所麻酔薬の作用持続時間に影響する．タンパク結合率が高い局所麻酔薬は，タンパク質である受容体に長くとどまる．

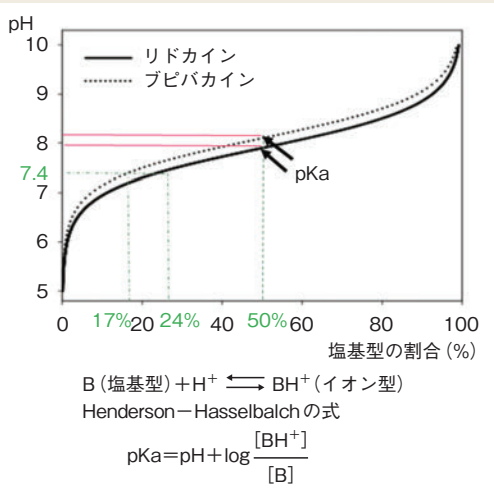

図 1.3　陽イオン型と塩基型の割合

陽イオン型と塩基型の割合は，化合物の pKa と組織 pH によって決まる．図からもわかるように，生理的 pH では少しの変化で割合が大きく変わるので，pH の変化は作用においても重要である．

光学異性体

同じ化学構造でありながら，立体構造が異なる化合物を光学異性体という．2 つの光学異性体はお互いを鏡に映した対称構造をしているため，鏡像異性体と呼ばれることがある（**図 1.4**）．化学構造が同じなので，基本的に物理化学的性質は等しい．

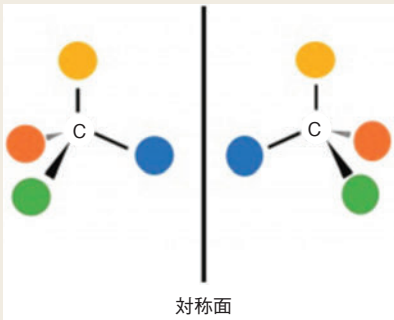

図 1.4　光学異性体

中心に存在する C が不斉炭素原子で，結合分子は黄色が C と同じ平面上にあり，他の分子は面を隔てて対称に並んでいる．

光学異性体を有する化学物質は，その構造中に 4 つの結合分子がすべて異なる炭素原子（不

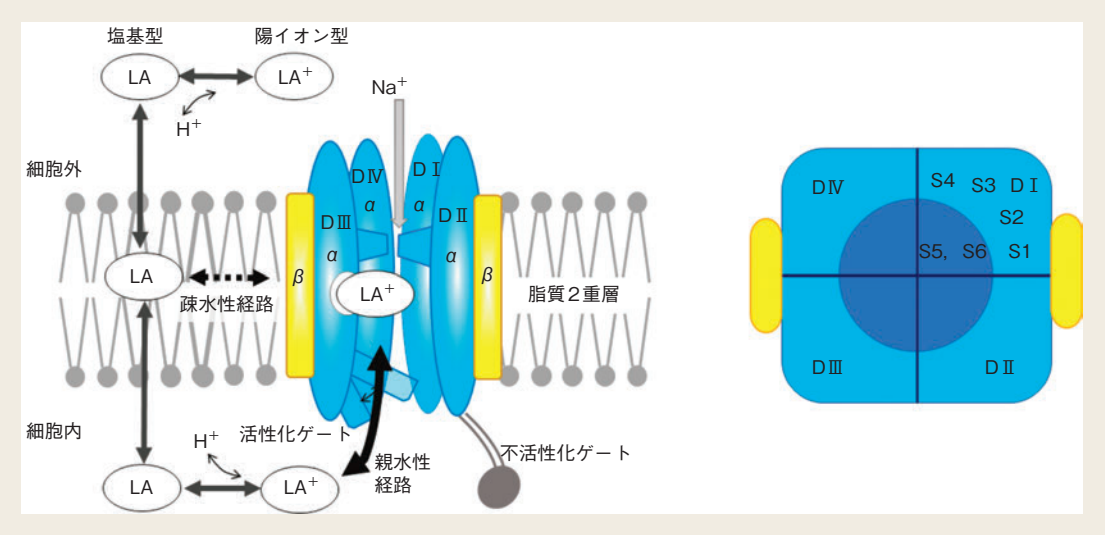

図 1.5　Na^+チャネルの構造と局所麻酔薬によるブロック

電位依存性 Na^+チャネルと局所麻酔薬による阻害様式の模式図．局所麻酔薬は細胞外から Na^+チャネルを直接は阻害できない．

斉炭素原子）を含む．不斉炭素原子を n 個有すると，2^n 個の光学異性体が存在する．単一偏光面に対して，光学異性体の 1 つは右回旋性 d（＋）体（dextrorotary），他方は左回旋性 l（－）体（levorotary）である．頭文字（dex，levo）はデクスメデトミジンやレボブピバカインなど薬品名にも反映されている．

別の分類で，不斉炭素原子に結合する分子に順位を設定し，時計回りが R 体，反時計回りが S 体である．局所麻酔薬では，メピバカイン，ロピバカイン，ブピバカインには光学異性体が存在する．それぞれ，物理化学的性質はほぼ同じであるが，副作用である中枢神経毒性・心毒性には違いがある．光学異性体の 2 種類が等量混在する化合物をラセミ体と称する．

8.1.3

局所麻酔薬の作用機序

Na^+チャネル阻害作用

局所麻酔薬は，その作用機序が最もよく調べられ，理解しやすい治療薬の 1 つである．局所麻酔薬は電位依存性ナトリウム（Na^+）チャネルを阻害して活動電位の発生を抑制する．その結果，局所麻酔効果と抗不整脈作用を現すことはよく知られている．浸潤麻酔では知覚神経終末，末梢神経ブロックでは神経軸索，神経幹麻酔（脊髄くも膜下麻酔・硬膜外麻酔）では脊柱管の求心性・遠心性線維でそれぞれ神経伝達を遮断する．

Na^+チャネルは，分子量約 240–280 KDa の 1 つの大きな膜タンパク質 α サブユニットと 2 つの小さな（約 30 KDa）β サブユニットで構成されている．α サブユニットでは，4 つの相同ドメイン（I–IV）がチャネルポア（孔）を中心に対称的に位置している（**図 1.5**）．

各ドメインの連結部分は細胞質側に存在し，DI-DII，DIII-DIVの連結部位にリン酸化部位がある．それぞれのドメインはS1-6の領域を持ち，S4は電位感受性部分でS5, 6がチャネル孔を形成している．DIV/S6に存在する2つの芳香族アミノ酸（Phe1764とTvr1771）が，局所麻酔薬の高親和性結合に重要なアミノ酸残基であることが示されている[1]．

局所麻酔薬は細胞質の陽イオン型がチャネル孔の内側に結合して阻害作用を示す．これは親水性経路と呼ばれ，主要な阻害機序とされている．もう1つの経路として塩基型が細胞膜に入り，細胞膜中からNa^+チャネルに到達するという疎水性経路がある．

Na^+チャネルにはαサブユニットとして9つのアイソフォームが存在し（Nav 1.1～1.9），分布する組織によって主要なアイソフォームが異なる．例えばNav 1.5は主に心筋に，痛みに関与するものではNav 1.7，Nav 1.8，Nav 1.9は後根神経節，末梢の侵害受容器に分布している．

局所麻酔薬の作用機序の解明は，神経電気生理学的研究により活動電位を発生させるイオン電流のしくみが明らかになった時代にさかのぼる．機序解明に重要ないくつかの研究が行われる前は，陽イオン型と塩基型のうち塩基型をactive formとするlipid仮説が信じられていた．

1961年にGreengard（米）らが，陽イオン型が活動電位を抑制することを示し[2]，1970年にはNarahashi（日）らが，陽イオン型が細胞内から活動電位を抑制すること[3]，1973年にStrichartz（米）らが，陽イオン型が細胞内からNa^+チャネルをブロックすることを証明した[4]．この研究で用いられたリドカインのアナログ体QX-314は，pKa 9.8で生体内ではほとんど陽イオン型となるため細胞膜を通過できない．細胞外投与されたQX-314はNa^+チャネルをほとんど抑制しないが，細胞内投与すると，Na^+電流が大きく抑制された．

Na^+チャネルはフグ毒であるテトロドトキシン（tetrodotoxin：TTX）で特異的に阻害されるが，その感受性はアイソフォームによって異なる[5]．痛みに関わるアイソフォームでは，末梢神経組織・Aδ線維に発現するNav 1.7は感受性が高く，主にC線維に発現しているNav 1.8, 1.9は感受性が低い．TTX感受性が高いNavは比較的低濃度の局所麻酔薬で抑制され，TTX抵抗性（低感受性）のNav抑制にはそれよりも高い濃度の局所麻酔薬が必要となる[6]．局所麻酔薬に対する感受性の差はTTXほどではなく，どちらのタイプであっても臨床で局所投与された局所麻酔薬濃度で十分に抑制される．前述の通り，TTXはNa^+チャネルを特異的に阻害する一方で，局所麻酔薬は電位依存性カリウム（K^+）チャネル・カルシウム（Ca^{2+}）チャネルなど多様なチャネルに作用する．

局所麻酔薬のNa^+チャネル抑制作用には，大きく分けてtonic block（持続性遮断）とuse-dependent（phasic）block（刺激頻度依存性遮断）の2つの様式が存在する．後者は細胞の興奮頻度（活性化頻度）が増えると，Na^+チャネル抑制が強くなるという現象である（**図 1.6**）．陽イオン型がNa^+チャネルが開いたときにチャネル内の結合部位に到達するので（open channel block），反復頻度が多くなると阻害が増大すると考えられている．

臨床的には，疼痛が強いときは，感覚神経線維で活動電位が頻回に生じているので局所麻酔薬の効果が得られやすい．同様のことは，てんかんや心臓不整脈でもみられる．フェニトイン（アレビアチン®）などの抗てんかん薬やリドカイン，プロカインアミド（アミサリン®）といった抗不整脈薬はNa^+チャネルを阻害するので，てんかん発作や頻脈性不整脈が生じているときに治療薬の効果が大きくなる．

K^+チャネル，Ca^{2+}チャネル

電位依存性K^+チャネル，電位依存性Ca^{2+}

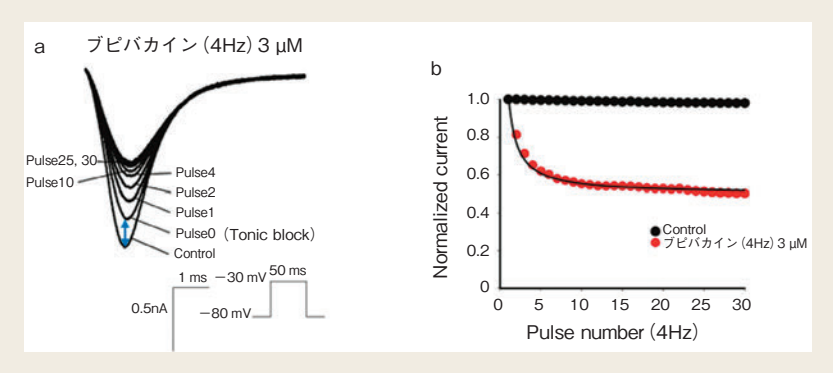

図 1.6　Use-dependent block

単離心筋細胞 Na^+チャネルにおける use-dependent block．a．ブピバカイン 3 μM による Na^+電流抑制．Pulse 0 が tonic block による電流減少で，そこから 4 Hz で連続刺激すると抑制が大きくなる．　b．Control とブピバカイン 3 μM それぞれの Pulse0 の電流値を 1.0 とした場合の相対電流変化．ブピバカインによって use-dependent block が生じている（筆者らのデータから）．

チャネルはともに局所麻酔薬によってブロックされる．しかし，局所麻酔薬のそれぞれのチャネルへの結合性は Na^+チャネルに比べてかなり低い．K^+チャネルではブピバカイン（マーカイン®）で 4–10 倍，リドカインで 10 倍以上結合性が低い[7]．K^+チャネルの抑制は再分極を遅らせるため Na^+チャネルの不活化状態が長くなる．結果として神経興奮を抑えることによって，局所麻酔効果に寄与すると考えられている[8]．

心筋 K^+チャネルの抑制作用は，局所麻酔薬の心筋伝導抑制作用や催不整脈作用につながっており，特にブピバカインでその作用が強いことが知られている．Ca^{2+}チャネル抑制には Na^+チャネルの 5–15 倍の局所麻酔薬濃度が必要である．

Na^+チャネル以外の局所麻酔効果に影響するイオンチャネル

(1) 過分極活性化環状ヌクレオチド依存性 (HCN) 受容体

局所麻酔薬は，これまで述べたイオンチャネル以外に様々な受容体やイオンチャネルに作用することが報告されている[9]．その中で過分極活性化環状ヌクレオチド依存性（hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated：HCN）チャネルは，細胞膜の過分極に応答して活性化される非選択的陽イオンチャネルで，心臓や様々な神経細胞に発現している．心臓の洞結節では自動能に関わる電流（I_h）を制御しており，HCN4 チャネル阻害薬が心不全治療薬として承認されている．神経細胞では，侵害受容・視床皮質振動・海馬の可塑性に寄与しており，最近では炎症性疼痛・神経障害性疼痛・術後疼痛への関与が注目されている．損傷された神経では軸索での HCN チャネルが蓄積している．HCN の選択的阻害薬は，後根神経節細胞での異所発火を抑制してアロディニアを軽減させている[10]．そのほか，HCN チャネルのノックアウトマウスでアロディニアや神経障害性疼痛が抑制されることが報告されている[11]．

局所麻酔の作用については，リドカインの末梢神経における局所作用に HCN チャネルが寄与していることが報告されており[12]，同じくリドカインは，Na^+チャネル抑制よりも低い濃度で脊髄後角膠様質神経細胞の HCN チャネル電流（I_h）を可逆的に抑制する[13]．この現象は，リドカインの全身投与における中枢性鎮痛の機

序を担っていることを示唆している．今後の展開が注目されるチャネルである．

(2) Transient receptor potential (TRP) 受容体と局所麻酔薬

TRP チャネルは細胞膜に発現する非選択的陽イオン透過性チャネルで，ヒトでは 6 つのサブファミリー，27 種類のチャネル分子が存在する膨大なチャネル群である．様々な物理的・化学的刺激によって活性化され，温度をはじめ多くの化学的・物理的刺激を感受するセンサーとして多様な生体機能に関わっている．疾患との関連が多数報告され，創薬のターゲットとして研究が進められている．

痛みに関連する機能についても研究が盛んである．カプサイシンによって活性化される TRPV1 は主に侵害受容性線維（C 線維）に発現して，熱や酸にも反応する．局所麻酔薬は，この TRPV1 を活性化させることが知られている[14]．QX-314 は細胞膜を通過できないため，通常は細胞外投与しても局所麻酔効果は得られない．しかし，カプサイシンで TRPV1 を活性化すると，開いたチャネルポアを通って QX-314 が細胞内に入り，局所麻酔効果を長時間発揮することが報告されている[15]．

この方法では，理論的に TRPV1 を発現する知覚神経が遮断され，運動神経は遮断されない．理想的な鎮痛薬になり得るが，まだ臨床応用にまでは至っていない．活性化された TRP チャネルの孔をイオン化物質が通過するというこの現象は“pore phenomenon”と称され，他の TRP チャネルでも孔を通過する物質が報告されている．

TRPA1 は，侵害受容性 C 線維や Aδ 線維に発現しており，侵害受容性疼痛や炎症性疼痛に関与していることが示唆されている．リドカインは TRPA1 を活性化して，一次求心線維からのグルタミン酸放出を促進することが報告されている[16]．

TRPV3 は主に皮膚の角化細胞や感覚神経にも発現しており，神経障害性疼痛の治療標的としても注目されている．最近，局所麻酔薬のリドカインやロピバカイン（アナペイン®）が TRPV3 を抑制することが報告された[17]．今後も TRP チャネルに関連した疼痛治療の研究が発展することが期待されている．

8.1.4 局所麻酔薬の薬物動態

エステル型局所麻酔薬

エステル型局所麻酔薬は，血液中の偽コリンエステラーゼで代謝される．局所投与してから吸収されて，血中濃度が上昇するまでの時間は薬物の種類と投与経路によって異なるが，血液中での半減期は数分以内と短い．

アミド型局所麻酔薬

アミド結合は血液中で安定しており，アミド型局所麻酔薬は肝臓ミクロソームに存在する代謝酵素シトクロム P450 で代謝される．アミン部分の脱アルキル化，芳香族の水酸化，加水化分解の 3 種類の化学反応を受ける．ロピバカインやブピバカインは，リドカインに比して血中濃度半減期に P450 活性の影響が大きくなる．P450 の活性には数倍の個体差があり，ロピバカイン，ブピバカイン，レボブピバカインでは血中濃度・半減期に個人差が大きくなる．

また代謝は，加齢や肝血流量（心機能）の影響を受ける．加齢によりリドカインの半減期が 20 代の若年者では 80 min のところが，60–70 歳では 1.5 倍以上に延長する．

乳幼児でも酵素活性が低いため半減期は延長し，ブピバカインは健康成人での 3.5 h が乳幼児では 2–3 倍に延長する[18]．そのため，乳幼児では投与量を減じることが必要である．心不全で肝血流量が低下している患者では，クリアランスが減少し，半減期が延長する．また，肝硬