

麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第3版

VI 筋弛緩薬・拮抗薬

エドロホニウム塩化物(edrophonium chloride) ……	142	ネオスチグミンメチル硫酸塩(neostigmine methylsulfate),	
スガマデクスナトリウム(sugammadex sodium) ……	144	ネオスチグミン臭化物(neostigmine bromide) ……	151
スキサメトニウム塩化物水和物 (suxamethonium chloride hydrate) ……	147	ベクロニウム臭化物(vecuronium bromide) ……	153
ダントロレンナトリウム水和物 (dantrolene sodium hydrate) ……	149	ロクロニウム臭化物(rocuronium bromide) ……	156

筋弛緩薬は、全身麻酔管理において使用される場合が大半である。使用に当たっては、作用を熟知し適切な呼吸管理ができる医師の管理下で使用することが必須であり、また意識のある状態では単独投与してはならない。今回の改訂に関して新たなこととして、第3版発行時までは残存筋弛緩作用の回復目的としてはアセチルコリンエステラーゼ阻害薬が用いられていたが、第3版出版後の2010年4月にスガマデクスが市場販売されたことが挙げられる。

スガマデクスは、薬理作用がこれまでの拮抗薬とは全く異なる新薬であったことから第3版改訂時に追加掲載していたが、今回の第4訂では正式に掲載した。使用開始後、学会としては副作用に十分な注意を払い、重症例副作用の発現状況についてはホームページに掲載し、会員に注意を促してきた。特にアナフィラキシーに関しては、詳細が明らかになるたびに最新情報を報告している。わが国では諸外国に比べ、スガマデクス使用量が非常に多い。薬剤費請求の保険システムの違いと、筋弛緩薬としてほとんどの症例でロクロニウムが使用されている事が理由と考えられるが、その確実な筋弛緩回復効果から日本の麻酔科医の要求に合う薬物であったことも確かである。現時点で日本において使用を開始してから4年を経過したが、十分な情報を共有してきたことで広く普及し、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬が使用される頻度は激減している。ただし、ネオスチグミンとエドロホニウムは、麻酔科医にとって薬理学的理解が必須の薬物であり、また重症筋無力症の治療薬・検査薬としての意義も高いことから第4訂においても掲載を継続した。

パンクロニウムは、ベクロニウムよりも作用時間が長く交感神経刺激作用をもつなど特徴のある薬物であるが、2012年3月をもって薬価が削除されたため、臨床上使用する可能性がなくなり、本書の目的から考えて記載を中止した。

エドロホニウム塩化物 edrophonium chloride (別名: 塩化エドロホニウム)

1) 薬理作用

(1) 作用機序

- ① 非脱分極性筋弛緩薬の拮抗作用^{1,2)} ◆エドロホニウム塩化物はアセチルコリンエステラーゼの活性を阻害することにより、神経筋接合部のニコチン様受容体周辺とムスカリン様受容体周辺におけるアセチルコリンの量を増加させる。神経筋接合部周辺におけるアセチルコリンの増加により、非脱分極性筋弛緩薬との競合においてアセチルコリンが優位となり、自然に回復しつつある神経筋伝達機能の回復を促進させる。
- ② エドロホニウム塩化物によるムスカリン様作用への拮抗 ◆筋弛緩薬の拮抗を目的としたエドロホニウム塩化物投与によりムスカリン作用(徐脈および口腔、気道分泌作用)も亢進するため、アトロピン硫酸塩水和物の投与で拮抗する必要がある。

(2) 薬効

- ① 0.5~1.0mg/kgのエドロホニウム塩化物の拮抗効果が最大になるまでの時間は0.8~2分で、ネオスチグミンの7~11分より短い³⁾。
 - ② エドロホニウム塩化物のネオスチグミンに対する効力比は90%遮断時 1/16.6 であるが、99%遮断時は 1/35.3 でかつ用量反応曲線の勾配が低下するため、高度遮断時の拮抗には適さない⁴⁾。
 - ③ 腎不全時にも、バンクロニウムなど長時間作用性の筋弛緩薬の持続時間の延長よりもエドロホニウム塩化物の持続時間延長の方が長いので、再クラレ化は生じない⁵⁾。
 - ④ エドロホニウム塩化物は作用発現時間が早く、アトロピン硫酸塩水和物による頻脈の影響を抑止し、ムスカリン作用もネオスチグミンと比較して弱いので、アトロピン硫酸塩水和物の投与量は7~10 μg/kg(成人で約0.5mg)とネオスチグミン使用時の約半量でよい³⁾。
- (3) 薬物動態 ◆エドロホニウム塩化物 0.5~1.0mg/kg 投与時の分布容量は 1.1L/kg、分布半減期 7.2 分、排泄半減期 110 分、クリアランス 9.6mL/kg/min で⁶⁾、ネオスチグミンと拮抗作用、持続時間ともに差がない³⁾。
- (4) 小児における薬理作用 ◆エドロホニウム塩化物の作用発現時間は乳児、小児では成人よりやや早く、しかもネオスチグミンよりはるかに早い⁷⁾。エドロホニウム塩化物の ED₅₀ は乳児 145 μg/kg、小児 233 μg/kg、成人 128 μg/kg なので、乳児 0.6 mg/kg、小児 0.9 mg/kg が成人 0.5 mg/kg に相当する⁸⁾。したがって 0.5~1.0 mg/kg で成人と同等の効果が得られる。排泄半減期と分布容量には乳児、小児、成人で差がない。乳児、小児のクリアランスは各 17.8 mL/kg/min、14.2 mL/kg/min と、成人の 8.3 mL/kg/min に比較して大きい。エドロホニウム塩化物による拮抗作用持続時間は成人と差がない⁸⁾。乳児ではエドロホニウム塩化物の薬理作用に個体差が大きく、また低体温の影響も受けやすい。奇異性徐脈を避けるため、アトロピン硫酸塩水和物の必要量は成人の場合より比較的多量(10~20 μg/kg)となる⁸⁾。

2) 適応

- (1) 非脱分極性筋弛緩薬残存効果の拮抗
- (2) 重症筋無力症の診断
- (3) 筋弛緩薬投与後の遷延性呼吸抑制の作用機序の鑑別診断

3) 用法^{1,2,5,9,10)}

非脱分極性筋弛緩薬の拮抗には、エドロホニウム塩化物として通常成人 1 回 0.7~1.0mg/kg を静注する。アトロピン硫酸塩水和物 7~10 μg/kg をエドロホニウム塩化物投与と同時に(混注が可能)あるいは先立って必ず静注する。筋弛緩拮抗効果が不十分なときはエドロホニウム塩化物を 1.5 mg/kg まで増量してもよい。

乳幼児および小児にも基本的には同量のエドロホニウム塩化物を静注するが、乳児では個体差が大きいので、筋弛緩拮抗効果を注意深く観察する必要がある。アトロピン硫酸塩水和物の投与量は 10~20 μg/kg とする。年齢が低いほど相対的に多量を用いる。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ① エドロホニウム塩化物は高度の筋弛緩状態に対する拮抗薬としては適さない。大量を要し、かつ最大効果発現までに時間を要する。四連反応刺激で少なくとも単収縮があらわれないうち、あるいは単収縮で 90%の抑制まで回復するまではエドロホニウム塩化物による拮抗を試みてはならない。高度の筋弛緩状態での拮抗はネオスチグミンを使用する。
- ② 1.5 mg/kg 投与によっても十分な筋力の回復が得られないときは、人工的呼吸補助を続行し、低体温、酸塩基平衡状態、電解質異常、拮抗を障害する薬物(一部の抗生物質など)の使用、腎障害、肝障害など、筋弛緩薬の拮抗効果を障害する因子の有無を慎重に検討する。エドロホニウム塩化物による不十分な拮抗効果に対して、ネオスチグミンを追加投与してはならない。

(2) 禁忌および慎重投与 ◆次の患者には慎重に投与すること

- ① 重症筋無力症患者

②喘息患者

- (3) 副作用◆本薬物に関する使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査は実施されていない。
- (4) 高齢者◆高齢者に対するエドロホニウム塩化物とアトロピン硫酸塩水和物の投与方法は基本的に成人と同じである。
- (5) 妊婦, 産婦, 授乳婦◆妊婦または妊娠している可能性のある婦人には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕
- (6) 新生児◆3カ月未満の新生児においてもエドロホニウム塩化物による拮抗作用は乳児, 小児と変わらず, ネオスチグミンより拮抗作用が早く出現する。ただし個体差を考慮して筋弛緩薬拮抗効果を注意深く観察する必要がある。

5) 参考文献

- (本ガイドラインにおいて, 文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している: I: ランダム化比較試験, II-a: 非ランダム化比較試験, II-b: コホート研究または症例対照研究, II-c: 時系列研究または非対照実験研究, III: 権威者の意見, 記述疫学)
- 1) Wood M: Cholinergic and parasympathomimetic drugs. Cholinesterases and anticholinesterases. In Wood M, Wood AJJ (eds), Drugs and anesthesia, Pharmacology for anesthesiologists, 2nd ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1990, pp 83-109 (III)
 - 2) Bevan DR, Donati F, Kopman AF: Reversal of neuromuscular blockade. Anesthesiology 1992; 77: 785-805 (III)
 - 3) Cronnelly R, Morris RB, Miller RD: Edrophonium: duration of action and atropine requirement in humans during halothane anesthesia. Anesthesiology 1982; 57: 261-266 (II-a)
 - 4) Donati F, Smith CE, Bevan DR: Dose-response relationships for edrophonium and neostigmine as antagonists of moderate and profound atracurium blockade. Anesth Analg 1989; 68:13-19 (I)
 - 5) Savarese JJ, Caldwell JE, Lien CA, et al: Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In Miller RD (ed) Anesthesia 5th ed. vol.1, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000, pp412-490 (III)
 - 6) Morris RB, Cronnelly R, Miller RD, et al: Pharmacokinetics of edrophonium and neostigmine when antagonizing d-tubocurarine neuromuscular blockade in man. Anesthesiology 1981; 54: 399-402 (II-a)
 - 7) Meakin G, Sweet PT, Bevan GC, et al: Neostigmine and edrophonium as antagonists of pancuronium in infants and children. 1983; 59: 316-321 (II-a)
 - 8) Fisher DM, Cronnelly R, Sharma M, et al: Clinical pharmacology of edrophonium in infants and children. Anesthesiology 1984; 61: 428-433 (II-a)
 - 9) 稲田英一 監訳: MGH 麻酔の手引き, 第4版, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2001, pp163-181 (III)
 - 10) Wetzel RC, Maxwell LG: Anesthesia for children. In Rogers MC, Tinker JH, Covino BG, et al (eds); Principles and practice of anesthesiology vol.2, Mosby-Year Book, St. Louis, 1993, pp 2157-2186 (III)

スガマデクスナトリウム sugammadex sodium

●IX 産科麻酔薬の「スガマデクスナトリウム」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆スガマデクスの基本骨格は単糖類がドーナツ型に8つ環状結合した γ シクロデキストリンで、分子中央は空洞化しており、その側鎖にはカルボキシル基が結合している。スガマデクスはロクロニウムと1:1の複合体を形成し、ロクロニウムがニコチン性アセチルコリン受容体に結合できなくする^{1,2)}とともに、血液中の非結合ロクロニウム濃度が急速に減少し、濃度勾配に基づいて神経筋接合部や末梢コンパートメントからロクロニウムの急激な拡散が生じる³⁾。これによりロクロニウムが終板のニコチン性アセチルコリン受容体から解離し、筋弛緩効果から迅速に回復する。複合体を形成するメカニズムは、ロクロニウムのステロイド環をスガマデクス分子中央の空洞部分が完全に取り込んで疎水結合する包接作用ならびに、スガマデクス分子辺縁に枝上に存在する陰性荷電されたカルボキシル基と、正に荷電されているロクロニウムの第4級アンモニウム部分との間の静電結合による^{1,2)}。

(2) 薬効 ◆ロクロニウムまたはベクロニウムによる筋弛緩効果を選択的に回復させる。

①尺骨神経を四連 (train-of-four: TOF) 刺激し、母指内転反応を加速度モニターで観察しながら、ロクロニウム 0.6 mg/kg あるいはベクロニウム 0.1 mg/kg を単回静注して筋弛緩を得た後、回復期の T2 再出現時にスガマデクスを 0.5, 1, 2, 3, 4 あるいは 8 mg/kg 投与し、TOF 比が 0.9 に回復するまでの時間を比較すると、ロクロニウム群ではスガマデクス 1 mg/kg 以下の量では平均 2.3~3.7 分を要したが、スガマデクス 2~4 mg/kg の投与量では 1.1~1.7 分と同様に迅速に回復した⁴⁾。ベクロニウム群ではスガマデクス 0.5 mg/kg では 7.7 分、1 mg/kg で 2.5 分、2 mg/kg で 2.3 分、4 mg/kg で 1.5 分、8 mg/kg で 1.4 分であった⁴⁾。またロクロニウム 0.6 mg/kg を静注して筋弛緩を得た後、筋弛緩維持は母指でのテタヌス刺激後カウント (post tetanic count: PTC) が 10 を超えないようロクロニウムを適宜追加投与し、120 分以上筋弛緩維持した後、T2 が再出現するまで回復してきた段階でスガマデクスを 0.5, 1, 2, 4 あるいは 6 mg/kg 投与した。その結果、スガマデクスを 2 mg/kg 以上投与すれば、平均 1 分台で至適回復が得られた⁵⁾。

②ロクロニウム 1.2 mg/kg により筋弛緩を得た後、母指における PTC が 2 以下になるよう筋弛緩を維持し、最終投与後 PTC が 1 または 2 に回復した時点でスガマデクスを 0.5, 1, 2, 4 あるいは 8 mg/kg 投与したところ、TOF 比 0.9 への平均回復時間はそれぞれ 20.6 分、11.5 分、4.3 分、1.9 分、1.0 分であり、4 mg/kg 量以上で迅速に回復が得られた⁶⁾。

③さらに深い遮断状態での検討として、ロクロニウム 1.2 mg/kg 投与より 3 分後にスガマデクスを 2, 4, 8, 12 あるいは 16 mg/kg を投与した場合、母指における TOF 比 0.9 までの平均回復時間はそれぞれ 123 分、65.7 分、13.8 分、3.2 分、2.1 分、1.3 分であった⁷⁾。

(3) 薬物動態

①スガマデクス、あるいはロクロニウムやベクロニウムとの包接複合体は体内で代謝されずに、約 90% が 24 時間以内に尿中排泄される。

②健常患者における分布容量は平均 13.8 L、クリアランスは 95.2 mL/min、排泄半減期は 2.3 時間である。

③尿中排泄のため腎不全患者ではクリアランスは 5.5 mL/min と減少し、排泄半減期は 35.7 時間と著明に延長する⁸⁾。

2) 適応

ロクロニウムあるいはベクロニウムによる筋弛緩状態からの回復

3) 使用方法

(1) ロクロニウムによる筋弛緩状態

①ロクロニウムによる浅い筋弛緩状態 ◆筋弛緩モニターによる TOF 刺激時に T2 が再確認された後では 1 回 2 mg/kg をボラス静注する。T2 回復は麻酔が浅くなれば自発呼吸が出現する時期に一致する。よって筋弛緩モニターがない場合には、自発呼吸の出現を待って同量を投与する。

②ロクロニウムによる深い筋弛緩状態 ◆TOF 刺激には反応せず、PTC で 1~2 回の単収縮が確認された後には 4 mg/kg をボラス静注する。自発呼吸が認められない場合には本投与量を選択する。

(2) ロクロニウムの気管挿管用量投与直後の緊急時 ◆ロクロニウム投与 3 分後を目安に 1 回 16 mg/kg をボラス静注する。

(3) ベクロニウムに対する使用

①基本的にはロクロニウムによる浅い筋弛緩状態、深い筋弛緩状態と、それぞれ同様の投与量でよいが、ロクロニウム投与時よりも若干回復が遅れる傾向がある。

②添付文書によると、ベクロニウムによる深い遮断時と挿管量投与直後の効果と安全性は確立されていないので、慎重な回復状態の評価が必要である。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①筋弛緩および筋弛緩回復の程度を客観的に評価し、本剤を安全かつ適切に使用するために、筋弛緩モニターを可能な限り行うこと。
- ②挿管困難が予測される患者に対しては、気道確保の方法について予め十分に検討を行い、緊急に筋弛緩状態からの回復を必要とする場合の本剤 16mg/kg の投与は、必要最小限の使用に留めること。
- ③自発呼吸が回復するまで必ず調節呼吸を行うこと(ガス麻酔器または人工呼吸器を使用すること)
- ④筋弛緩作用の残存による呼吸抑制、誤嚥等の合併症を防止するため、患者の筋弛緩が十分に回復したことを確認した後に抜管すること。また、抜管後も患者の観察を十分に行うこと。
- ⑤維持麻酔中に本剤を投与すると、浅麻酔となっている場合には、四肢や体幹の動き、バッキングなどが起こることがあるので、必要に応じて麻酔薬またはオピオイドを追加投与すること。

(2) 禁忌◆本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(3) 慎重投与

- ①腎機能障害のある患者(排泄遅延が生じることがある。また透析による除去効果は確立されていない。)
- ②高齢者(筋弛緩からの回復が遅延することがある。)
- ③肝機能障害のある患者(使用経験が少ない。)
- ④心拍出量の低下のある患者(筋弛緩からの回復が遅延することがある。)
- ⑤浮腫性疾患の患者(筋弛緩からの回復が遅延することがある。)
- ⑥アレルギー素因のある患者
- ⑦妊婦または妊娠している可能性のある患者
- ⑧呼吸器疾患の既往歴のある患者(気管支痙攣を起こすことがある)
- ⑨血液凝固障害のある患者(活性化部分トロンボプラスチン時間またはプロトロンビン時間の一過性の延長が認められる)

(4) 副作用◆重大な副作用としてショック、アナフィラキシー様症状(正確な頻度は不明である。なお MSD 株式会社社内調査結果による最新の発現頻度は、会員専門ページ <https://member.anesth.or.jp/App/login.aspx> に記載。)、心停止、高度徐脈、心室細動、心室頻拍、冠動脈攣縮(頻度不明)が挙げられている。他に気管支痙攣が発生している(0.3%未満)。頻度の比較的高いものとしては、嘔気、嘔吐、咳が1~5%、浮動性眩暈、味覚異常、頻脈、徐脈、高血圧、低血圧、 β -N-アセチル-D-グルコサミニダーゼ増加、尿中 β_2 -ミクログロブリン増加、筋力低下、悪寒、体動が1%未満となっているが、スガマデクスに特異的な副作用は確認されていない。

(5) 高齢者◆高齢者では回復時間がわずかに遅延する傾向が認められているため、慎重投与の上、効果を確認する。

- ①ロクロニウム 0.6mg/kg 投与後、T2 再出現時にスガマデクス 2mg/kg を投与した場合の TOF 比 0.9 までの回復時間は、18~64 歳では 2.3 分、65~74 歳では 2.6 分、75 歳以上では 3.6 分であった⁹⁾。
- ② PTC が 1~2 と深部遮断時にスガマデクス 4mg/kg を投与した場合、TOF 比 0.9 への回復は 20~50 歳では 1.3 分、70 歳以上で 3.6 分であった¹⁰⁾。

(6) 妊産婦、授乳婦

- ①胎児への移行◆動物実験では、スガマデクスの単回投与では胎児への移行はほとんど認めない。スガマデクスがヒト胎盤を通過して胎児に移行するかどうかは不明であるが、分子量(2,178)が大きく胎盤通過性は低いと考えられる¹¹⁾。
- ②母乳への移行◆スガマデクスがヒト母乳中に排泄されるかどうかは不明である。動物実験では、スガマデクスの乳汁中への移行が認められたが、シクロデキストリン類の経口吸収は概して低く、乳汁排泄されたスガマデクスのヒト新生児における重要性は低いと考えられる。
- ③催奇形性◆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。

(7) 小児◆低出生体重児および新生児での使用経験はなく、乳児、幼児または小児に対する使用経験は少ないため、小児に対する安全性は確立していない(ロクロニウム 0.6mg/kg 投与後、T2 再出現時にスガマデクス 2mg/kg を投与した場合の TOF 比 0.9 までの回復時間は、乳幼児で 0.6 分、小児で 1.2 分であった¹²⁾)。

(8) 相互作用

- ①ステロイド環を有するステロイドホルモンとは複合体を形成しない¹³⁾。プロポフォール、チオペンタール、フェンタニル及びレミフェンタニルにはほとんど結合しない。
- ②トレミフェンは、スガマデクスに包接されたロクロニウムあるいはベクロニウムと置換することで、ロクロニウム、ベクロニウムの血中濃度を上昇させ、筋弛緩の再発を生じさせることがあるため、スガマデクス投与後 6 時間以降に投与する。
- ③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、飲み忘れた場合と同様の措置を講じる。

5) 参考文献

- (本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している:I:ランダム化比較試験, II-a:非ランダム化比較試験, II-b:コホート研究または症例対照研究, II-c:時系列研究または非対照実験研究, III:権威者の意見, 記述疫学)
- 1) Bom A, Bradley M, Cameron K, et al : A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. *Angew Chem Int Ed Engl* 2002 ; 41 : 266-270 (III)
 - 2) Adam JM, Bennet DJ, Bom A, et al : Cyclodextrin-derived host molecules as reversal agents for the neuromuscular blocker rocuronium bromide: synthesis and structure-activity relationship. *J Med Chem* 2002 ; 45 : 1806-1816 (II-c)
 - 3) Epemolu O, Bom A, Hope F, et al : Reversal of neuromuscular blockade and simultaneous increase in plasma rocuronium concentration after the intravenous infusion of the novel reversal agent Org 25969. *Anesthesiology* 2003 ; 99 : 632-637 (II-a)
 - 4) Suy K, Morias K, Cammu G, et al : Effectiveness reversal of moderate rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent. *Anesthesiology* 2007 ; 106 : 283-288 (I)
 - 5) Shields M, Giovannelli M, Mirakhur RK, et al : Org25969 (sugammadex), a selective relaxant binding agent for antagonism of prolonged rocuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2006 ; 96 : 36-43 (I)
 - 6) Groudine SB, Soto R, Lien C, et al : A randomized, dose-finding, phase II study of the selective relaxant binding drugs, sugammadex, capable of safely reversing profound rocuronium-induced neuromuscular block. *Anesth Analg* 2007 ; 104 : 555-562 (I)
 - 7) Pühringer FK, Rex C, Sielenkämper AW, et al : Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points: an international, multicenter, randomized, dose-finding, safety assessor-blinded, phase II trial. *Anesthesiology* 2008 ; 109 : 188-197 (I)
 - 8) Staals LM, Snoeck MMJ, Driessen JJ, et al : Reduced clearance of rocuronium and sugammadex in patients with severe to end-stage renal failure: a pharmacokinetic study. *Br J Anaesth* 2010 ; 104 : 31-39 (II-a)
 - 9) McDonagh DL, Benedict PE, Kovac AL, et al : Efficacy and safety of sugammadex for reversal of rocuronium-induced blockade in elderly patients. *Anesthesiology* 2007 ; 107 : A1583 (II-a)
 - 10) Suzuki T, Kitajima O, Ueda K, et al : Reversibility of rocuronium-induced profound neuromuscular block with sugammadex in younger and older patients. *Br J Anaesth* 2011 ; 106 : 823-826 (II-a)
 - 11) 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 (III)
 - 12) Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R, et al : Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients. *Anesthesiology* 2009 ; 110 : 284-294 (I)
 - 13) Naguib M : Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg* 2007 ; 104 : 575-581 (III)

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)

●IX 産科麻酔薬の「スキサメトニウム塩化物水和物」の頁へ

1) 薬理作用¹⁾

- (1) 作用機序 ◆スキサメトニウムは、アセチルコリン 2 分子が結合した構造を持つ。アセチルコリンと同様に、神経筋接合部のニコチン性アセチルコリン受容体に結合し、終板の脱分極を起こす。脱分極に伴い、一過性の細かい筋収縮(線維束性攣縮：fasciculation)が起こるが、脱分極が長く続くため、終板とその周囲の筋膜は電氣的に不活性となり、脱分極性遮断(phase I block)が生じる。イオンチャネルであるアセチルコリン受容体の開口により細胞内カリウムの放出が起こり、血中濃度の一過性上昇(0.5 mmol/L 程度)をきたす。反復投与や持続投与によって投与量が増加し、6 mg/kg を超えると、遮断作用は脱分極をきたさず、アセチルコリンに不感応となる phase II block が生ずる。Phase II block では非脱分極性筋弛緩薬と同様に抗コリンエステラーゼ薬で拮抗されるようになるが、作用持続時間も延長する。
- (2) 薬効 ◆単回投与での ED₅₀ は、麻酔法による差異があるが 0.1~0.15 mg/kg、ED₉₅ は 0.2~0.3 mg/kg である。1 mg/kg 投与で 1 分以内に 100%ブロックが生じ、4 分程度 100%ブロックが持続し、10 分程度で回復する。
- (3) 薬物動態 ◆血漿コリンエステラーゼにより速やかに分解され、phase I block では作用持続時間は非常に短い。イスを用いた研究では、分布半減期は 1 分以下、排泄半減期は 5 分である。慢性肝疾患、悪性腫瘍などの疾患や体外循環、血漿交換などの治療行為、抗コリンエステラーゼ薬、緑内障治療薬のエコチオパート、β遮断薬、抗癌薬、アプロチニンなどの薬物投与により血漿コリンエステラーゼ活性が減少し、スキサメトニウムの分解が抑制される。血漿コリンエステラーゼの安全域は広く、著しい作用時間延長をきたすことは少ない。しかし筋弛緩リバースを行った直後にスキサメトニウムを使用すると、その作用時間は数十分に延長するため避けるべきである。一方、異型コリンエステラーゼ保持者、特にホモ接合体患者ではスキサメトニウムの作用時間は数時間にまで延長する。異型コリンエステラーゼの存在を調べるためには、ジブカインによるコリンエステラーゼ活性の低下を検査する(ジブカインナンバー)。

2) 適応

(1) 気管挿管時の筋弛緩

1 mg/kg を使用すれば 60 秒以内に挿管できる。しかし多岐にわたる副作用と、2007 年にロクロニウムが本邦でも使用可能となったことで、スキサメトニウムの有用性は低下している²⁾。

使用にあたっては、緊急手術時の迅速導入や静脈路の確保できていない小児への投与など適応を十分検討し、限定した使用が推奨される。

3) 用法

気管挿管時に、スキサメトニウムとして成人には 1 mg/kg を単回静注する方法が一般的である。しかしこの量は多すぎるという意見もあり、ED₉₅ の 2 倍量である 0.6 mg/kg で投与後 60 秒の気管挿管が満足に行えるという報告がある^{3,4)}。スキサメトニウム投与 2 分前に少量の非脱分極性筋弛緩薬を投与する(precuarization)ことで、単独投与時にみられる線維束性攣縮に伴う合併症(筋肉痛、眼内圧・胃内圧上昇など)を予防することができる。この場合スキサメトニウムの作用は減弱し、作用発現時間は延長する。乳幼児・小児において静注が不可能な場合は 2~3 mg/kg を筋注する。

必要に応じ、同量を繰り返し投与し筋弛緩を得ることができるが、投与量が増加すると phase II block が起こりやすく、副作用のリスクも増加するため気管挿管時の単回投与に限るべきである。

4) 注意点

- (1) 基本的注意点 ◆スキサメトニウム使用時には呼吸停止は必発であり、注入後きわめて速やか⁵⁾に起こる。使用にあたり、麻酔器、人工呼吸器などの準備が必要であり、気管挿管、人工呼吸に熟達した医師が使用しなくてはならない。
- (2) 禁忌 ◆重症の熱傷、広範性挫滅性外傷、尿毒症、四肢麻痺、ジギタリス中毒の既往歴のある患者あるいは最近ジギタリス製剤を投与されたことのある患者(血中カリウムの増加作用による心停止)、および緑内障(眼内圧亢進作用)
- (3) 副作用
- ① 高カリウム血症による不整脈、心停止 ◆脊髄損傷、脊髄腫瘍、麻痺を伴う中枢神経損傷と運動ニューロン疾患、広範囲熱傷、広範囲筋挫滅を伴った外傷、破傷風などの疾患では、筋膜の広範囲損傷や神経障害により、広く終板以外の筋膜も性質が変化し、神経筋接合部外アセチルコリン受容体が多く発現する。このためスキサメトニウム投与により多くの受容体が開口し、細胞内のカリウムが大量に放出される。腎不全患者においては、尿毒症性ニューロパシーを合併していなければカリウムの上昇は健常人と変わらない。ただし代謝性アシドーシス、循環血流量減少患者ではカリウム値の上昇が著しくなるため、投与前の補正が必要である⁶⁾。
- ② 横紋筋融解および悪性高熱 ◆スキサメトニウム投与後、筋細胞よりミオグロビンが大量に放出されることがある。小児では特に顕著

である。一方、スキサメトニウムは悪性高熱症を引き起こすトリガーとなりうる。線維束性攣縮が異常に強く生じ、咬筋の強縮のため開口が十分できなくなることもある。このような症例では横紋筋融解および悪性高熱発症の危険性が高い。進行性筋萎縮症などの筋疾患では横紋筋融解および悪性高熱の危険が高い。

③循環器への影響◆徐脈、房室接合部調律、頻脈、不整脈がみられる。徐脈はムスカリン性アセチルコリン受容体の刺激による。特に2回目の投与時に徐脈が起こりやすいが、アトロピンの投与で回復する。心室性不整脈は血中カテコラミンの上昇によって起こり、気管挿管、手術侵襲、低酸素血症、高二酸化炭素血症、ジギタリス製剤との併用などにより増強される。

④他薬物との併用によるスキサメトニウムの薬理作用の増強・減弱

a) 抗コリンエステラーゼ薬、アンベノニウム、ネオスチグミン等はスキサメトニウムの作用を増強し、全身麻酔時に持続的呼吸麻痺を起こすことがある。

b) 非脱分極性筋弛緩薬、アプロチニン、ゾピクロン、アミノグリコシド系抗生薬、リンコマイシン系抗生薬との併用により、筋弛緩作用が増強し、遷延性無呼吸を起こすことがある。

c) イリノテカンを使用した場合、スキサメトニウムの筋弛緩作用が減弱することがある。

⑤筋肉痛◆スキサメトニウム静注後に線維束性攣縮の影響で数日間全身の筋肉痛を訴える症例が、特に男性で多い。

⑥眼圧上昇◆スキサメトニウム投与により眼圧が5~10mmHg上昇する。開放性損傷時や緑内障で問題となる。

⑦胃内圧上昇◆線維束性攣縮に伴い胃内圧が上昇する。これにより胃内容物が逆流し、誤嚥を起こすため緊急手術などの導入時に問題となる。

⑧頭蓋内圧上昇◆頭蓋内圧が上昇する。頭蓋内圧亢進時に問題となる。

⑨アナフィラキシーショックおよび発疹◆ごくまれにアナフィラキシーショックが発生することがある。また、かなりの症例で前胸部の発疹がみられる。

(4) 高齢者◆不整脈が発生しやすいため、投与量や反復投与に注意すべきである。

5) 参考文献

(本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：I：ランダム化比較試験、II-a：非ランダム化比較試験、II-b：コホート研究または症例対照研究、II-c：時系列研究または非対照実験研究、III：権威者の意見、記述疫学)

- 1) Naguib M, Lien CA : Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In Miller RD (eds) ; Miller's Anesthesia, 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005, pp486-492 (III)
- 2) Hunter JM : Drug therapy : New neuromuscular blocking drugs. N Engl J Med 1995 ; 332 : 1691-1699 (III)
- 3) Kopman AF, Zhaku B, Lai KS : The "Intubating Dose" of succinylcholine. Anesthesiology 2003 ; 99 : 1050-1054 (II-c)
- 4) Naguib M, Samarkandi A, Riad W, et al : Optimal dose of succinylcholine revisited. Anesthesiology 2003 ; 99 : 1045-1049 (I)
- 5) Heier T, Feiner JR, Lin J, et al : Hemoglobin desaturation following succinylcholine-induced apnea : A study of the recovery of spontaneous ventilation in healthy volunteers. Anesthesiology 2001 ; 94 : 754-759 (II-b)
- 6) Thapa S, Brull SJ : Succinylcholine-induced hyperkalemia in patients with renal failure : An old question revisited. Anesth Analg 2000 ; 91 : 237-241 (III)

ダントロレンナトリウム水和物 dantrolene sodium hydrate

1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆骨格筋の収縮は、神経の興奮が神経筋接合部において骨格筋細胞膜を脱分極させ T 管に伝わり、隣接する筋小胞体のカルシウム放出チャネルであるリアノジン受容体に伝わり、始まる。この受容体はカルシウムによるカルシウム放出 (CICR) の性質を持っており、この刺激により筋小胞体からカルシウムが放出され、骨格筋細胞内のカルシウム濃度が上昇し、ミオシン上のトロポニンと結合し、アクチン・ミオシンが相互にスライドして筋は収縮する。一方、細胞質に放出されたカルシウムは筋小胞体に再び取り込まれ、細胞内のカルシウム濃度が低下し、トロポニンに結合していたカルシウムが遊離してアクチン・ミオシンの収縮が元に戻り、筋は弛緩する。この一連の過程を骨格筋の興奮-収縮連関といい、ダントロレンはここに直接作用し、CICR を抑制し、筋小胞体からのカルシウム遊離を抑え、筋弛緩作用が発現する。
- (2) 薬効 ◆ダントロレンは、次の疾患・病態において薬効を示す。
- ① 各種疾患に伴う痙性麻痺、全身こむら返り病 ◆骨格筋に直接作用し、筋小胞体からのカルシウムイオン遊離機構を抑え、トロポニンへの結合カルシウムイオンを減少させ、特に T-システムから筋小胞体に信号が伝達される場が主要部位と推定されている。これにより、脊髄損傷、脳卒中後および多発性硬化症などの上位運動神経疾患による痙性麻痺を軽減させる。
 - ② 悪性症候群 ◆本症候群の発症機序は、黒質線条体や視床下部での急激で強力なドパミン受容体遮断、あるいはドパミン神経系と他のモノアミン神経系との協調の障害が中心であり、その他交感神経系障害¹⁾、ドパミン/セロトニン神経系不均衡などが考えられている。症状は、急性の発熱、意識障害、錐体外路症状 (筋強剛、振戦、ジストニアなど)、各種自律神経症状がある。ダントロレンの悪性症候群に対する作用機序としては、いまだ不明な部分が多いが、骨格筋の筋小胞体からのカルシウムイオン遊離抑制作用の他に、体温調節中枢のある視床下部におけるセロトニンなどの神経伝達物質の遊離を抑制することが考えられており、その中枢作用が注目されている。
 - ③ 悪性高熱症 ◆本症は常染色体優性遺伝の潜在的な筋疾患であり、筋小胞体にあるリアノジン受容体の機能異常が主な病因である²⁾。吸入麻酔薬などのトリガーとなる薬物により骨格筋の細胞内カルシウムが異常に上昇し、その結果急激な体温上昇、高熱、筋硬直、横紋筋融解症、アシドーシスなどの骨格筋の代謝亢進が起こることが病態である。ダントロレンは筋小胞体からのカルシウム遊離を抑制することによって治療効果を発現するものと考えられている³⁾。
- (3) 薬物動態 ◆静注薬は、投与されて 5 分以内に作用発現がみられ、半減期は 5~6 時間程度とされている。おもな代謝は、肝で水酸化により 5-ヒドロキシダントロレン (これ自身、筋弛緩作用を有している)、アミノダントロレンなどになり、大部分は尿中、胆汁に排出される。

2) 適応

- (1) 上位運動神経疾患による痙性麻痺の軽減、全身こむら返り病 ◆カプセル剤のみ
- (2) 悪性症候群の治療
- (3) 悪性高熱症の治療 ◆静注剤のみ

3) 用法

- (1) 痙性麻痺 ◆経口 25 mg を 1 日 1 回投与、25 mg ずつ 1 週間ごとに増量し、1 日 2~3 回に分服、維持量を決定する。1 日最高量は 150 mg とし 3 回に分服とする。
- (2) 悪性症候群 ◆初回量 40 mg 静注、20 mg あたり 10~15 分以上かけて投与し、症状改善しないときは 20 mg ずつ追加し増減する。1 日投与量 200 mg までとし、通常 7 日以内の投与とする。注射薬の投与後、継続投与が必要で、経口摂取が可能な場合は 1 回 25 mg または 50 mg を 1 日 3 回、2~3 週間投与する。
- (3) 悪性高熱症 ◆初回 1~2 mg/kg を 10~15 分間で点滴投与し、症状が改善しない場合は 1 mg/kg ずつ追加する。なお総投与量は 7 mg/kg までとする。
 なお参考として、欧米では、初回投与量は 2.5 mg/kg、最大投与量を 10 mg/kg としているが、必要があればそれ以上の投与も可能としている⁴⁾。また、悪性高熱治療後は、悪性高熱の再燃が認められることがあるため、24 時間の ICU 管理が望ましい。再燃が疑われたら、本薬を 1 mg/kg 追加投与する。発症後 24 時間~48 時間は予防的に本薬を 4~8 時間ごとに 1 mg/kg 静注する方法もある⁴⁾。
- (4) その他 ◆海外では、合成麻薬 3,4-メチレンジオキシメタンフェタミン (通称: エクスタシー) 中毒⁵⁾、熱中症 (heat stroke)⁶⁾ に対してダントロレンが投与され有効であったとの報告があるが、その適応に関しては検討中である。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ① 静注用ダントロレンの 1 バイアルには、ダントロレン 20 mg およびマンニトール 3 g を含み、溶解には注射用蒸留水 60 mL を用いる (温

めると溶けやすい)。生理食塩水では凝固するので溶解には使用できない。投与は、単独のルートより行われる必要がある。また、溶解時に pH が高い(約 9.5)ので、静注する際には太い静脈から行い、溶液が血管外の組織へ漏れないように注意をする。

- ②悪性高熱症の治療においては、トリガーとなった薬物の投与中止、酸素投与、代謝性アシドーシスの管理、体温冷却、尿量・電解質の監視・補正といった他の補助的治療を継続して行う。また、悪性高熱症を疑ったら確定診断ができなくても、できるだけ早期にダントロレンを投与することが肝要である。悪性高熱の疑いのある患者への予防的なダントロレンの投与は、その副作用などから推奨されていない。
- ③悪性症候群に対するダントロレンの投与に関して、長期に大量投与すると重篤な肝障害などの副作用を示すことがあるため、前述の投与で無効の場合は、プロモクリプチンの併用ないし単独投与を行うべきである。
- ④本薬の筋弛緩作用により閉塞性肺疾患、筋無力症などの疾患が増悪することが予想されるため、これらの合併症を有する患者には慎重に投与する。
- ⑤カルシウム拮抗薬との相互作用に注意を要する。動物実験において、とくにベラパミルとの併用で高カリウム血症を伴った循環虚脱や心室細動をきたすことがあるとされている^{7,8)}。人での報告はないが併用は避けるべきである。
- ⑥ダントロレンは神経伝達には影響を及ぼさないが、非脱分極筋弛緩薬による神経筋遮断の回復を遅延させる¹⁰⁾ことがあるため、周術期の呼吸管理には注意が必要である。

(2) 禁忌

- ①閉塞性肺疾患あるいは心疾患により、著しい心肺機能低下のみられる患者
- ②肝疾患のある患者

(3) 副作用

- ①末梢筋弛緩作用による脱力感、筋力低下、呼吸抑制の報告がある。
- ②長期にわたる経口投与で肝障害をきたす。特にエストロゲンなどの薬物を投与されている場合は発症頻度が高い。したがって投与開始後は肝機能検査を定期的に行う必要がある。
- ③そのほかの副作用として嘔気・嘔吐などの消化器症状、イレウス、PIE 症候群、胸膜炎、嗜眠、痙攣などが報告されている。

- (4) 妊婦・小児・高齢者 ◆妊婦や小児に対する安全性は確立していない。悪性高熱症を発症した妊婦や小児にダントロレンを投与して治療した報告は数多くあり、悪性高熱症の治療が目的であれば、妊婦・小児ともに適応となる。周産期の妊婦にダントロレンを投与する際には、胎盤移行性¹⁰⁾・乳汁への移行¹¹⁾による新生児への影響も考慮する必要があるが、治療域の用量では、多くの場合問題ないとされている。しかしダントロレンは産後の子宮収縮を抑制する可能性があり¹²⁾弛緩出血の発症に注意する必要がある。高齢者では肝機能および生理機能の低下が予想されるため、低用量から開始し、増量にあたっては慎重に投与する。

5) 参考文献

- (本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している；I：ランダム化比較試験，II-a：非ランダム化比較試験，II-b：コホート研究または症例対照研究，II-c：時系列研究または非対照実験研究，III：権威者の意見，記述疫学)
- 1) Gurrera RJ : Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1999 ; 156 ; 2 : 169-180 (III)
 - 2) Hopkins PM : Malignant hyperthermia : advances in clinical management and diagnosis. *Br J Anaesth* 2000 ; 85 : 118-128 (III)
 - 3) Zhao F, Li P, Chen SR, et al : Dantrolene inhibition of ryanodine receptor Ca^{2+} release channels. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 13810-13816 (III)
 - 4) Rosenberg H, Davis M, Jammes D, et al : Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis* 2007 ; 2 : 21 (III)
 - 5) Rusyniak DE, Banks ML, Mills EM, et al : Dantrolene use in 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy")-mediated hyperthermia. *Anesthesiology* 2004 ; 101 : 263-264 (III)
 - 6) Hadad E, Cohen-Sivian Y, Heled Y, et al : Clinical review : Treatment of heat stroke : should dantrolene be considered? *Crit Care* 2005 ; 9 : 86-91 (III)
 - 7) Saltzman LS, Kates RA, Corke BC, et al : Hyperkalemia and cardiovascular collapse after verapamil and dantrolene administration in Swine. *Anesth Analg* 1984 ; 63 : 437-438 (動物実験)
 - 8) Lynch III C, Durbin CG, Fisher NA, et al : Effect of dantrolene and verapamil on atrioventricular conduction and cardiovascular performance in dog. *Anesth Analg* 1986 ; 65 : 252-258 (動物実験)
 - 9) Driessen JJ, Wuis EW, Gielen MJM : Prolonged vecuronium neuromuscular blockade in a patient receiving orally administered dantrolene. *Anesthesiology* 1985 ; 62 : 523-524 (症例報告)
 - 10) Morison DH : Placental transfer of dantrolene.(letter). *Anesthesiology* 1983 ; 59 : 265 (III)
 - 11) Fricker RM, Hoerauf KH, Drewe J, et al : Secretion of dantrolene into breast milk after acute therapy of a suspected malignant hyperthermia crisis during cesarean section. *Anesthesiology* 1998 ; 89 : 1023-1025 (症例報告)
 - 12) Weingarten AE, Korsh JJ, Neuman GG, et al : Postpartum uterine atony after intravenous dantrolene. *Anesth Analg* 1987 ; 66 : 269-270 (症例報告)

ネオスチグミンメチル硫酸塩 neostigmine methylsulfate

ネオスチグミン臭化物 neostigmine bromide

1) 薬理作用

- (1) 作用機序◆ネオスチグミンはアセチルコリンを分解するコリンエステラーゼを一時的に不活化し、アセチルコリンの分解を抑制し、その結果、終板近辺にアセチルコリンが増加するため、神経筋接合部の伝達が促進される。
- (2) 薬効◆アセチルコリンは神経筋接合部のみならず、他のニコチン受容体やムスカリン受容体に結合し、腸管運動の亢進、排尿困難の是正、分泌の亢進、気管支収縮、徐脈、縮瞳などを生ずる。
- (3) 薬物動態◆成人でネオスチグミン 1mg を静注すると、5 分以内で 80% 程度、10 分ほどではほぼ完全に非脱分極性筋弛緩薬の作用に拮抗する³⁾。持続時間は、コリンエステラーゼの阻害時間より 60 分程度と考えられる⁴⁾。
- 大量投与時、アセチルコリンが多量となり、終板を持続的に脱分極して、電気的に不活性化し、あたかもスキサメトニウムのような神経筋接合部のブロック（コリン作動性ブロック）が引き起こされる。他の受容体にも結合し、腹痛、下痢、分泌の亢進、縮瞳などが認められる（コリン作動性クリーゼ）。

2) 適 応

- (1) 非脱分極性筋弛緩薬の作用の拮抗
- (2) 重症筋無力症
- (3) 機能的腸管麻痺、手術後および分娩後の排尿困難

3) 使用法

(1) 非脱分極性筋弛緩薬の作用の拮抗

- ① 本剤の投与は筋弛緩モニターによる回復または自発呼吸の発現を確認した後に行う。筋弛緩モニターを使用している場合には、尺側神経刺激下に母指内転筋反応での TOF カウント：4 以上を確認後に本剤を投与する⁵⁾。
- ② 成人にはネオスチグミン 1~2mg (0.02~0.06 mg/kg) 最高 5mg までをアトロピン硫酸塩 0.5~1mg (0.01~0.02 mg/kg) とともに（ネオスチグミン：アトロピン= 2:1）緩徐に（2~3 分かけて）静注する。5 分後に呼吸抑制がまだ認められる場合は追加投与する。ただし、成人でネオスチグミン 5mg を超えて投与しないこと。
- ③ 筋弛緩効果の回復の判定は主観的指標（頭部挙上 5 秒間、下肢挙上 5 秒間、強い握手 5 秒間、歯をかみしめる、最大吸気圧 50cmH₂O 以上などの臨床所見）では残存筋弛緩状態を判断することは難しい。そのため、残存筋弛緩状態を明確に判定するには筋弛緩モニターを用い、母指内転筋反応での TOF 比 0.9 以上を確認することが必要である⁵⁾。拮抗効果が認められない場合は追加投与せず人工呼吸の続行に努める。また、もし大量投与によりコリン作動性ブロックが生じた場合も人工呼吸を続行し、筋弛緩モニターで観察し、自然回復を待つべきである。
- ④ ムスカリン様作用を防止するためアトロピンを併用するが、アトロピンをネオスチグミン投与前に投与する方法と混合して投与する方法がある。心拍数への影響が問題となるが、混合して 2 分間かけて静注したほうが心拍数の変動が少なく有益である⁶⁾。なお、アトロピンの量は心拍数により適宜増減する。

- (2) 重症筋無力症◆通常成人には 0.5mg を皮下注または筋注する。症状により適宜増減する。
- (3) 機能的腸管麻痺、手術後および分娩後の排尿困難◆通常成人には 0.25~0.5mg を皮下注または筋注する。症状により適宜増減する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ① 拮抗作用を大きく左右する因子は筋弛緩薬のブロックの程度と拮抗薬の投与量の関係である。100% 完全ブロック時にネオスチグミンを投与しても拮抗効果は期待できない。80~90% ブロック時に投与すれば、10 分以内に拮抗可能である³⁾。臨床的に換気が弱くとも自発呼吸が出現していれば拮抗できる。
- ② もう 1 つの因子は吸入麻酔薬で、中枢性および末梢性の筋弛緩作用を有しており、吸入麻酔薬が残存している場合は拮抗しにくい。
- ③ 他の因子として、アシドーシス、電解質異常、低体温などがネオスチグミンの作用を減弱する。抗生物質による筋弛緩作用に対するネオスチグミンでの拮抗は難しい。
- ④ スキサメトニウムは血漿コリンエステラーゼで分解されるため、ネオスチグミン投与後にスキサメトニウムを投与すると、その作用が延長し、phase II block をきたすことが予想されるため、併用は禁忌である。

(2) 副作用

- ① 徐脈◆ネオスチグミン 1mg を単独で静注すると徐脈となり、2~4 分でⅡ度の A-V ブロックをきたす。アトロピン硫酸塩 0.5mg の

- 静注で正常調律に戻る⁴⁾。併用しても徐脈を発生する場合があります。注意を要する。徐脈をきたした場合はアトロピンを追加投与する。
- ②喘息発作◆気管支喘息の発作を生ずる場合があります。喘息患者には慎重に投与すること。
- (3) 高齢者◆高齢者は循環器系疾患を有することが多く、心拍数の変動をきたすため、より緩徐に投与すべきである。
- (4) 妊産婦◆妊娠子宮や母乳への影響、妊産婦への安全性は確立されていないが、副作用の報告も認められていない。
- (5) 小児◆成人より少ない投与量で拮抗可能であるが、通常、アトロピン硫酸塩 0.02 mg/kg, ネオスチグミン 0.04~0.06 mg/kg を併用投与する。

5) 参考文献

- (本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：I：ランダム化比較試験, II-a：非ランダム化比較試験, II-b：コホート研究または症例対照研究, II-c：時系列研究または非対照実験研究, III：権威者の意見, 記述疫学)
- 1) Savarese JJ, Caldwell JE, Lien CA et al : Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In Miller RD (eds) : Anesthesia, 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, pp 466-470 (III)
 - 2) 福島和昭：筋弛緩薬の拮抗薬. 鈴木 太 編：筋弛緩薬の臨床, 東京, 克誠堂出版, 1994, pp107-118 (III) .
 - 3) 嶋 武, 橋本保彦, 松川 周, 他：各種非脱分極性筋弛緩薬に対する neostigmine の拮抗効果の検討. 麻酔 1977 ; 26 : 753-757 (II-c)
 - 4) 嶋 武, 橋本保彦, 塩沢 茂, 他：クラーレ拮抗剤としての pyridostigmine bromide (Mestinon[®]) の臨床的検討. 麻酔 1972 ; 21 : 427-431 (II-c)
 - 5) Benoît P, Bertrand D, François D et al : Residual paralysis after emergence from anesthesia. Anesthesiology 2010 ; 112 : 1013-1022 (III)
 - 6) 白井恵二, 橋本保彦, 岩月賢一：アトロピンおよびネオスチグミンの心拍数に及ぼす影響. 麻酔 1976 ; 25 : 386-390 (II-c)

ベクロニウム臭化物 vecuronium bromide (別名: 臭化ベクロニウム)

●IX 産科麻酔薬の「ベクロニウム臭化物」の頁へ ●X 小児麻酔薬の「ベクロニウム臭化物」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆ 正常の筋肉は、アセチルコリン分子が神経筋接合部位に存在する Ach 受容体に結合して収縮する。アセチルコリン受容体は 5 つのサブユニットから構成され、成熟した受容体は 2 箇所に Ach やベクロニウムに親和性が高い部分が存在する。この受容体は毎分生産され、その寿命は 1~2 週間である¹⁾。筋収縮の阻害には、受容体の 75% がベクロニウムで占拠される必要がある。ベクロニウムはアセチルコリンと競合し、正常の収縮を阻害する。

筋弛緩状態からの回復には 2 つの方法がある。1 つは、アセチルコリン分子の絶対数をベクロニウムより多くすることである。これは、コリンエステラーゼを阻害することで実現するが、神経筋接合部で放出されるアセチルコリンには限りがあるので多量にベクロニウムが存在する場合には十分な回復は期待できない。もう 1 つは、代謝あるいは再分布によってベクロニウムの濃度が低下して筋力が回復するのを待つ。ベクロニウムは代謝が遅く、神経筋接合部から主として肝へ再分布することで濃度が低下する。

神経筋接合部の特性として、いわゆる白筋と赤筋ではベクロニウムの感受性が異なる。また、筋肉量が受容体数と比例するので、これが薬物必要量に影響する。

ステロイド系非脱分極性筋弛緩薬の多くは、陽性に荷電している窒素原子を含む第 4 級アンモニウム基がそのステロイド核の両端に結合しており、この 2 つの第 4 級アンモニウム基が骨格筋の神経筋接合部の陰性に荷電したニコチン受容体と結合することにより、アセチルコリンと受容体との結合が阻害されるため、脱分極が抑制されて筋弛緩を生ずる²⁾。ベクロニウムでは、バンクロニウムの一方の第 4 級アンモニウム基が脱メチル化されて荷電していない第 3 級アンモニウム基となっているが、生理的 pH では、この第 3 級アンモニウム基が荷電して、第 4 級アンモニウム基と同様に筋弛緩作用を発現すると考えられている。

(2) 薬効 ◆ 骨格筋の筋弛緩作用を持つ。

① 本邦における多施設協同研究の結果³⁾ (ただし、大部分で気管挿管時にスキサメトニウムを使用した後) では、成人の ED₅₀ および ED₉₀ は、ハロタン麻酔下で 0.016 mg/kg および 0.029 mg/kg である。

② 以前一部の筋弛緩薬にみられた迷走神経遮断作用や交感神経刺激作用はなく、また、ヒスタミン遊離作用も臨床使用量ではみられない。単独使用では血圧および心拍数の増加は認められないが、オピオイドとの併用により徐脈となる傾向がある。

(3) 薬物動態 ◆ ベクロニウムを静注後の分布半減期は約 2~3 分、排泄半減期は 30 分、分布容量およびクリアランスは 120~200 mL/kg および 3~5 mL/kg/min 前後の報告が多い⁴⁾。24 時間以内に投与量の約 30% が尿中に排泄され、その約 10% が 3 α -脱アセチル体であり、胆汁中には 40~50% が排泄され、その約 5% が 3 α -脱アセチル体であった⁵⁾。この 3 α -脱アセチル体は、ベクロニウムの 80% の筋弛緩作用を有し、クリアランスが小さく排泄半減期が長い。通常の麻酔中の使用量では血中濃度が上昇することはまれである。しかし、ICU において腎不全を合併した患者の呼吸管理を目的に長期に使用した場合に、蓄積して筋弛緩作用が遷延する可能性が報告されている⁶⁾。

2) 適応

(1) 麻酔時の筋弛緩、気管挿管時の筋弛緩

3) 使用法

気管挿管時には、挿管量のベクロニウム (0.08~0.1 mg/kg) を静注する。母指内転筋が完全に弛緩するまでには約 3 分を要するが、喉頭筋に対する作用の発現はより速いため、2 分半前後で気管挿管が可能となる。挿管量を投与後約 30 分後に追加投与 (0.02~0.025 mg/kg) を行い、その後は約 15~20 分ごとに追加する。バンクロニウムに比べて、反復して追加投与を行っても蓄積性が少ない。維持を持続投与で行う場合には 1 μ g/kg/min 前後を投与するが、麻酔方法、術前合併症および併用薬等により筋弛緩作用に影響を受けるので、末梢神経刺激装置によるモニターを行うことが望ましい。

急速導入時の作用発現時間を早めるために、後述する priming principle (分割投与) や、挿管量を 0.2~0.3 mg/kg に増量する方法等が試みられているが、作用の発現の短縮にはある程度有効なもの、誤嚥の危険性の増加や作用持続時間の延長等の副作用も指摘されている。

消化器手術中に消化管の蠕動運動が手術を妨げるということから、ベクロニウムの追加投与を外科医から要請されることがある。また、集中治療部に筋弛緩薬を使用した人工呼吸管理が必要であるとき、ベクロニウムを使用すると消化管運動が停止してイレウス状態となることを心配する担当医が存在する。これらに対しては、いずれにもベクロニウムが作用する神経筋接合部が存在しないことを伝えて了解を得るようにする。心筋は洞細胞の調律に従って収縮するので、直接ベクロニウムがこれを阻害することはない。しかし、アセチルコリンは副交感神経の伝達物質でもあるため、この濃度が高くなると副交感神経優位の状態を惹起するので、ネオスチグミン等のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬によるリバースを行うときに徐脈の予防目的でアトロピン等を投与する際、その量や時期に配慮が必要である。

溶解後は速やかに使用する。チオペンタールやチアミラール等の塩基性薬剤と混合すると沈殿を生じるので、注入時に混合しない。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①本薬は呼吸抑制を起こすので、自発呼吸が回復するまで人工呼吸を行う。
- ②本薬の筋弛緩効果を拮抗させるためには、スガマデクスまたは抗コリンエステラーゼ薬およびアトロピンを静注する。この場合、筋弛緩モニターによる回復あるいは自発呼吸の発現を確認した後に投与する。
- ③スキサメニウムで過去のアナフィラキシー反応が生じた患者では、ベクロニウムによっても同様にアナフィラキシー反応が生じる可能性があるので注意する。
- ④筋弛緩効果の残存による呼吸抑制、誤嚥等の合併症の防止のため、患者の筋弛緩が十分回復したことを確認した後に抜管する。

(2) 相互作用

①筋弛緩薬間の相互作用⁷⁾

- a) スキサメニウムと本薬を併用すると、通常は両者の筋弛緩作用は拮抗する。例えば、スキサメニウムの筋攣縮の予防のために、ベクロニウムを少量前投与した後、スキサメニウムを投与するとその作用が減弱する。一方、挿管量のスキサメニウムを投与してその効果が消失した直後にベクロニウムを投与すると、逆にベクロニウムの筋弛緩作用が増強する。

したがって、手術の終了間際に一時的にベクロニウムの筋弛緩効果を増強したい場合、ベクロニウムの筋弛緩作用が残っている時点でスキサメニウムを追加することは、両者の相互作用やその後に投与する抗コリンエステラーゼ薬の効果の予測がつきにくいいため、一般的に勧められない。

- b) 挿管時に使用するような比較的大量のベクロニウムを、0.01 mg/kg 程度の少量を前投与した後、3~4 分後に残量を投与するように分割投与すると、その作用発現時間は短縮する (priming principle)。これは、前投与により明らかな筋弛緩を伴わずに神経筋接合部の安全閾が減少するためであると推定されている。

②ベクロニウムの筋弛緩作用に影響を及ぼす薬物・因子

- a) 吸入麻酔薬 (主としてニコチン受容体に抑制的に作用して薬力学的に増強)
- b) 局所麻酔薬 (神経終末からのアセチルコリン分泌を抑制および運動終板の興奮性を抑制して薬力学的に増強、硬膜外腔投与でも増強作用が報告)
- c) 抗生物質 (ペニシリン系およびセファロスポリン系以外の薬物で薬力学的に増強、アミノグリコシド系薬物では神経終末からのアセチルコリン分泌を抑制)
- d) 低体温 (ベクロニウムのクリアランスを低下させて、薬物動態学的に増強、薬力学的には不明)
- e) マグネシウム製剤 (神経終末からのアセチルコリン分泌を抑制し、薬力学的に増強)
- f) 抗痙攣薬 (カルマゼピン、フェニトイン長期服用でベクロニウムのクリアランスを上昇させて薬物動態学的に減弱)
- g) 高体温 (ベクロニウムのクリアランスを上昇させて、薬物動態学的に減弱)
- h) その他、リチウム塩製剤、フロセミド、キニジン等の抗不整脈薬、アシドーシス、低カリウム血症等でも薬力学的に増強することが報告されている。

(3) 禁忌 ◆本薬の成分や臭化物に対して過敏症の既往歴のある患者には禁忌である。

(4) 副作用

- ①アナフィラキシー様症状 (頻度不明) ◆まれではあるがアナフィラキシー様症状を起こすことがある。気管支痙攣、血圧低下、頻脈、全身発赤等が認められた場合は、直ちに投与を中止し適切な処置を行う。
 - ②横紋筋融解症 (頻度不明) ◆類薬で、筋肉痛、脱力感、CK 上昇 (CPK 上昇)、血中ミオグロビン上昇及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症が現れることがあるので、このような場合には本薬の投与を中止するなど、適切な処置を行う。
- (5) 高齢者 ◆高齢者では、ベクロニウムに対する薬力学的感受性および分布容量は若年者と異ならないが、老化による肝腎機能の低下に伴いクリアランスが減少しているため、作用持続時間が延長する⁸⁾。
- (6) 肝腎疾患患者 ◆ベクロニウムは、おもに胆汁中に排泄されるため、肝臓疾患でクリアランスが低下し、作用持続時間が延長する⁹⁾。当初、腎疾患では影響を受けないとされていたが、一定量以上を投与後に腎不全患者ではクリアランスおよび排泄半減期が延長することが示された¹⁰⁾。また、肝腎疾患患者では分布容量が増加していることが多く、初回投与量の作用が減弱することもある。
- (7) ICU における長期使用に伴う遷延性筋麻痺 ◆ ICU での呼吸管理に、ベクロニウムを 2 日間以上投与された患者の 70% で長期にわたる筋麻痺が認められた。特に喘息重発作患者でステロイドの大量投与を受けた患者や腎不全患者で頻度が高かった。また、腎不全患者の場合、3 α -脱アセチル体の増加が筋麻痺の原因であるとする報告もある⁶⁾。
- (8) ニコチン受容体の up-regulation や down-regulation を生じる病態¹¹⁾ ◆ 脊髄損傷、脳卒中、熱傷や多発性硬化症、ギランバレー症候群等の神経筋疾患での長期間にわたる臥床や不動化に伴い、ニコチン受容体の up-regulation が起こる結果、ベクロニウムに対する感受性が減弱する。ただし、神経筋疾患で筋萎縮が著しい場合や筋ジストロフィーの患者では、臨床的にベクロニウムの作用が増強する場合もある。一方、重症筋無力症では、逆に自己抗体による down-regulation でニコチン受容体の数が減少する

ため、ベクロニウムの作用が著しく増強するので、注意を要する。筋弛緩モニターによる確認を必ず行うとともに、患者の呼吸状態等に十分注意し、必要に応じてスガマデクスによる筋弛緩状態からの回復を行う。また、これらの患者では筋弛緩状態からの回復に抗コリンエステラーゼ剤を使用しない。

5) 参考文献

- (本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：I：ランダム化比較試験，II-a：非ランダム化比較試験，II-b：コホート研究または症例対照研究，II-c：時系列研究または非対照実験研究，III：権威者の意見，記述疫学)
- 1) Meretoja OA : Muscle relaxants in children. In Bissonnette B, Dalens B (eds) ; Pediatric Anesthesia Principles & Practice, New York, McGraw-Hill, 2002, pp278-302 (総説)
 - 2) Bowman WC : Neuromuscular block. Br J Pharmacol 2006, 147 : S277-S286 (III)
 - 3) 鈴木 太, 田井光輝, 勝又徳一, 他 : ベクロニウムブロマイドの臨床使用—多施設における協同研究の成績—. 麻酔 1986, 35 : 100-113 (II-a)
 - 4) 野村俊之, 野村良明, 山本 健, 他 : Vecuronium bromide の dynamics と kinetics. Vecuronium bromide, 宮崎正夫, 村上誠一 編, 克誠堂出版, 東京, 1986, pp 51-61 (II-a)
 - 5) Bencini A, Scaf AHJ, Sohn YJ, et al : Biliary excretion of ORG NC45 (vecuronium bromide) in patients undergoing cholecystectomy and/or choledochotomy. (シェリング・プラウ社内資料)
 - 6) Segredo V, Caldwell JE, Matthay MA : Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. N Engl J Med 1992, 327 : 524-528 (II-b)
 - 7) 小野和身, 太田吉夫, 平川方久 : 筋弛緩薬の相互作用. 臨床麻酔 1995, 19 : 1875-1584 (II-a, III)
 - 8) Lien CA, Matteo RS, Ornstein E, et al : Distribution, elimination, and action of vecuronium in the elderly. Anesth Analg 1991, 73 : 39-42 (II-a)
 - 9) Lebrault C, Berger JL, D'Hollander AA, et al : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium(ORG NC45) in patients with cirrhosis. Anesthesiology 1985, 62 : 601-605 (II-a)
 - 10) Lynam DP, Cronnelly R, Castagnoli KP, et al : The pharmacodynamics and pharmacokinetics of vecuronium in patients anesthetized with isoflurane with normal renal function or with renal failure. Anesthesiology 1988, 69 : 227-231 (II-a)
 - 11) Naguib M, Flood P, McArdle JJ, et al : Advances in neurobiology of the neuromuscular junction. Implications for the Anesthesiologists. Anesthesiology 2002, 96 : 202-231 (III)

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

●IX 産科麻酔薬の「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 ◆ロクロニウムは、ベクロニウムのステロイド骨格の A-環のアセチル基を除去し、第 4 級アンモニウム基のメチル基をアリル基に換えた化学構造を有する非脱分極性神経筋遮断薬である。神経筋接合部のニコチン受容体に対してのアセチルコリンと競合し、これを排斥して受容体を占領し、アセチルコリンによる神経から筋への興奮伝導を遮断する。
- (2) 薬効
- ①骨格筋の神経筋遮断作用は前述の分子構造上の特徴によりベクロニウムに比較して低力価(約 1/6)となっている。オピオイドを主にしたバランス麻酔下での ED₅₀ は 0.170 mg/kg, ED₉₀ は 0.268 mg/kg, ED₉₅ は 0.305 mg/kg である¹⁾。
 - ②国内で実施された臨床試験において、プロポフォール麻酔下の手術患者にロクロニウム 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg を投与した際の作用発現時間は 85 秒と 77 秒であり、ベクロニウム 0.1 mg/kg を投与した際の 126 秒と比較して有意に早い²⁾。セボフルラン麻酔下におけるロクロニウム 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg 投与後の平均作用持続時間は 53 分と 73 分である²⁾。ロクロニウム 0.6 mg/kg を投与した後、セボフルラン麻酔下の手術患者にロクロニウム 0.1 mg/kg, 0.15 mg/kg, 0.2 mg/kg を筋弛緩維持のために静注したとき、維持用量 1 回目投与時の作用持続時間の平均値はそれぞれ 23 分, 31 分, 44 分である²⁾。
 - ③プロポフォールまたはセボフルラン麻酔下におけるロクロニウム 0.6 mg/kg 投与での作用持続時間はそれぞれ 41 分および 56 分である³⁾。その後維持用量 0.15 mg/kg を投与したときのそれぞれの作用持続時間は 22 分と 35 分であり、セボフルラン麻酔はロクロニウムの作用持続時間を延長させる³⁾。
 - ④セボフルランまたはプロポフォール麻酔下の手術患者において、挿管用量として本薬 0.6 mg/kg を投与した後、7 μg/kg/min の速度で持続注入を開始し、単収縮高がコントロール値の 3~10%に維持されるよう注入速度を調節したときの注入開始後 90 分の平均注入速度はそれぞれ 3.4 μg/kg/min と 7.5 μg/kg/min である⁴⁾。
 - ⑤臨床用量では、迷走神経遮断作用や交感神経節遮断作用はない。
 - ⑥ネオスチグミンやエドトロホニウムなどのような抗コリンエステラーゼ薬によって、筋弛緩作用は拮抗される。
- (3) 薬物動態 ◆ロクロニウム 0.6 mg/kg を静注したときの薬物動態パラメータ⁵⁾は、分布容量は 181 mL/kg で、排泄半減期は 75 分、クリアランスは 4.1 mL/kg/min である。ロクロニウムは体内で代謝されず、その 70%以上は肝臓を介して胆汁中に、30% 以下が腎臓を介して尿中排泄される⁶⁾。代謝産物は理論上 17-OH 体のみであるが、その力価はロクロニウムの 1/20 であり、かつヒトでは検出されない⁷⁾。

2) 適 応

代謝産物に筋弛緩活性がないため、持続注入により一定レベルの筋弛緩状態を維持するのに適している。

- (1) 麻酔時の筋弛緩
- (2) 気管挿管時の筋弛緩

3) 使用法

- (1) 投与量 ◆通常、成人には挿管用量としてロクロニウム 0.6~0.9 mg/kg を静注し、術中必要に応じて 0.1~0.2 mg/kg を追加投与する。作用持続時間は用量に依存して長くなるため、0.9 mg/kg 以上を挿管用量として投与する際は注意する。持続注入により投与する場合は、7 μg/kg/min の投与速度で持続注入を開始する。年齢、症状に応じて適宜増減する。
- 迅速導入に使用する筋弛緩薬としてのスキサメトニウムとロクロニウムに関するメタアナリシス⁸⁾によると、ロクロニウム 1.2 mg/kg の投与においてスキサメトニウムと比較して挿管状態に統計学的有意差はないが、作用持続時間は著明に延長し不利であるとされる。
- (2) 投与経路 ◆投与経路は静注のみである。生理食塩水、20%糖液による希釈が可能である。静脈麻酔薬のチアミラール、チオペンタールやフロセミドなどの塩基性薬物と混合すると沈殿を生じるので、注入時に混合しない。他に注入時に混合しないようにするべき薬物として、アムホテリシン、エリスロマイシンラクトビオン酸塩、クロキサシリン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、メチルプレドニゾロンコハク酸エステル、セファゾリン、デキサメタゾン、ドパミン塩酸塩、バンコマイシンが挙げられている。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①毒薬であり、その作用および使用法について熟知した医師のみが使用する。また、適切な呼吸管理ができる医師のみが使用する。呼吸抑制を起こすので十分な自発呼吸が回復するまで必ず調節呼吸を行う。
- ②筋弛緩の程度を客観的に評価し、安全かつ適切に使用するために、筋弛緩モニターを必要に応じて行う。特に持続注入により投与する場合は、モニターを用いて適切に注入速度を調節する。

- ③本薬の筋弛緩効果を拮抗するには、スガマデクスまたは抗コリンエステラーゼ薬ならびに抗コリンエステラーゼ薬の副作用防止のためアトロピンを静注するが、筋弛緩モニターによる回復または自発呼吸の発現を確認した後に投与する。筋弛緩作用の残存による呼吸抑制、誤嚥等の合併症を防止するため、患者の筋弛緩が十分に回復したことを確認した後に抜管する。
- (2) 禁忌◆本薬の成分または臭化物に対して過敏症の既往歴のある患者
- (3) 副作用
- ①ショック、アナフィラキシー様症状◆ショック、アナフィラキシー様症状(気管支痙攣、血圧低下、頻脈、全身発赤等)を起こすことがあるので、常に適切な処置ができるようにする。スキサメトニウムで過去にアナフィラキシー反応が生じた患者では注意する。気管支喘息の患者では、喘息発作、気管支痙攣を起こすことがある。
- ②遷延性呼吸抑制◆筋弛緩作用が遷延することがあるので、このような場合には自発呼吸が回復するまで呼吸管理を行う。呼吸困難および気道閉塞のある患者では、換気不全により患者の自発呼吸の再開が遅れることがある。
- ③横紋筋融解症(頻度不明)◆筋肉痛、脱力感、CK 上昇(CPK 上昇)、血中ミオグロビン上昇及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症が現れることがあるので、このような場合には本薬の投与を中止するなど、適切な処置を行う。
- ④その他◆注入時に疼痛が認められ、静脈麻酔薬で麻酔導入後にも小児では80%以上に注入部(例えば上肢)の逃避反応を生じる。リドカイン 1 mg/kg の前投与により発生率は半減する⁹⁾。
- (4) 高齢者◆高齢者では、排泄が遅れるため作用が遷延することがある。高齢者では非高齢者と比較してクリアランスが低下(高齢者: 3.67 mL/min/kg, 非高齢者: 5.03 mL/min/kg)し、高齢者における作用持続時間は非高齢者と比較して延長が認められる¹⁰⁾。
- (5) 薬力学・薬物動態学に影響を及ぼす病態・疾患
- ①肝胆道系疾患◆肝疾患、胆道疾患の患者では排泄が遅れるため作用が遷延することがある。肝硬変患者では健康成人と比較してクリアランスが低下(健康成人: 3.70 mL/min/kg → 肝硬変患者: 2.66 mL/min/kg)し、作用持続時間が延長(42.3分 → 53.7分)する¹¹⁾。
- ②腎不全◆腎不全患者では健康成人と比較してクリアランスが低下し、腎疾患の患者では排泄が遅れるため作用が遷延する。
- ③循環時間延長時◆心拍出量の低下が認められる患者では、作用発現時間が遅延し、また作用が遷延する。
- ④神経筋疾患◆神経筋疾患の患者(筋ジストロフィー、筋緊張症候群、先天性ミオパシー、脊髄性筋萎縮症、ギラン・バレー症候群等)またはポリオ罹患後の患者では様々な反応を示すので、十分な注意が必要である。重症筋無力症、筋無力(Eaton-Lambert)症候群の患者では、非脱分極性筋弛緩薬に対する感受性がきわめて高いため、反応をみながら少量ずつ投与する。筋弛緩モニターによる確認を必ず行うとともに、患者の呼吸状態等に十分注意し、必要に応じてスガマデクスによる筋弛緩状態からの回復を行う¹²⁾。また、これらの患者では筋弛緩状態からの回復に抗コリンエステラーゼ剤を使用しない。
- ⑤低体温◆低体温麻酔および低体温灌流法による人工心肺使用の患者では、作用が増強し、作用持続時間が延長する。
- ⑥ロクロニウムの作用を増強するその他の状態◆電解質異常(低カリウム血症、低カルシウム血症、高マグネシウム血症等)、低蛋白血症、脱水症、アシドーシス、高二酸化炭素血症の患者では、ロクロニウムの作用が増強される。肥満の患者では、実体重で投与量を算出した場合、作用持続時間が延長し回復が遅延することがある。
- ⑦ロクロニウムの作用持続時間は、他の非脱分極性筋弛緩薬と比較して、個体差が大きいことが報告されている。したがって投与時には筋弛緩モニターを用いた客観的評価が不可欠である。
- (6) その他の注意点◆呼吸管理を目的として長期にわたり連続投与した際に、筋弛緩作用の遷延または四肢麻痺、ミオパシー等を生じたとの報告がある。
- (7) 他の薬物との相互作用
- ①増強作用
- a) 吸入麻酔薬◆イソフルラン、セボフルラン、エンフルラン、ハロタン、エーテル等
- b) カリウム排泄型利尿薬◆フロセミド、チアジド系
- c) 低カリウム血症により本薬の作用が増強されることがある。
- d) 抗生物質(アミノグリコシド系、リンコマイシン系、ポリペプチド系、アシルアミノペニシリン系)、MAO 阻害薬、プロタミン製剤、β遮断薬、リドカイン、ブピバカイン、メロニダゾール、カルシウム拮抗薬、シメチジン、マグネシウム塩製剤、キニジン、キニーネ、リチウム塩製剤、フェントイン
- ②減弱作用
- a) 塩化カルシウム製剤、塩化カリウム製剤、プロテアーゼ阻害薬(ガベキサート、ウリナスタチン)
- b) 副腎皮質ホルモン薬、抗癲癇薬(カルバマゼピン、フェントイン)の長期前投与により、ロクロニウムの筋弛緩作用が減弱されることがある。
- ③可変的作用
- a) 作用持続時間の異なる非脱分極性筋弛緩薬を逐次使用した場合、最初に使用した筋弛緩薬の作用が影響するため、投与順により、本薬の筋弛緩作用が減弱あるいは、増強することがある。
- b) スキサメトニウム投与後に本薬を投与すると、本薬の筋弛緩作用が増強されることがある。また、本薬投与後、スキサメトニウムを

投与すると本薬の作用が増強または減弱される。

5) 参考文献

- (本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している;I:ランダム化比較試験, II-a:非ランダム化比較試験, II-b:コホート研究または症例対照研究, II-c:時系列研究または非対照実験研究, III:権威者の意見, 記述疫学)
- 1) Foldes FF, Nagashima H, Nguyen HD, et al : The neuromuscular effects of ORG9426 in patients receiving balanced anesthesia. *Anesthesiology* 1991 ; 75 : 191-196 (I)
 - 2) 新宮 興, 増澤宗洋, 表 圭一, 他 : Org9426 (臭化ロクロニウム) の筋弛緩作用—臭化ベクロニウムとの比較—. *麻酔* 2006 ; 55 : 1140-1148 (I)
 - 3) 小竹良文, 武田純三, 尾崎 眞, 他 : Org9426 (臭化ロクロニウム) のボラス投与時における麻酔薬との相互作用検討試験. *麻酔* 2006 ; 55 : 873-879 (I)
 - 4) 高木俊一, 尾崎 眞, 岩崎 寛, 他 : Org9426 (臭化ロクロニウム) 持続注入時における麻酔薬との相互作用. *麻酔* 2006 ; 55 : 963-970 (I)
 - 5) 鈴木孝浩, 佐伯 茂, 武田純三, 他 : バランス麻酔下の成人手術患者における Org9426 の薬物動態, 薬力学および安全性試験. *麻酔* 2006 ; 55 : 419-427 (I)
 - 6) Khuenl-Brady K, Castagnoli KP, Canfell PC, et al : The neuromuscular blocking effects and pharmacokinetics of ORG 9426 and ORG 9616 in the cat. *Anesthesiology* 1990 ; 72 : 669-674 (動物実験)
 - 7) Wierda JM, Kleef UW, Lambalk LM, et al : The pharmacodynamics and pharmacokinetics of Org 9426, a new non-depolarizing neuromuscular blocking agent, in patients anaesthetized with nitrous oxide, halothane and fentanyl. *Can J Anaesth* 1991 ; 38 : 430-435 (I)
 - 8) Perry JJ, Lee JS, Sillberg VA, et al : Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 ; 2 : CD002788 (I)
 - 9) Shevchenko Y, Jocson JC, McRae VA, et al : The use of lidocaine for preventing the withdrawal associated with the injection of rocuronium in children and adolescents. *Anesth Analg* 1999 ; 88 : 746-748 (II-b)
 - 10) Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, et al : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (Org 9426) in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 1993 ; 77 : 1193-1197 (II-c)
 - 11) van Miert MM, Eastwood NB, Boyd AH, et al : The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with hepatic cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol* 1997 ; 44 : 139-144 (II-c)
 - 12) de Boer HD, Shields MO, Booij LH : Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex in patients with myasthenia gravis: a case series of 21 patients and review of the literature. *Eur J Anaesthesiol* 2014 ; 31 : 715-721 (II-c)

麻酔薬および麻酔関連薬 使用ガイドライン 第3版

公益社団法人日本麻酔科学会
2016年11月25日(第3版 第4訂)

章目次

第3版第4訂にあたって	2
第3版第4訂責任者小委員会委員一覧	2
提供形態・入手法・更新・パブリックコメント	3
PDF ファイルの「しおり」機能の使用法	4
薬物名表記と索引での扱い方	4
I. 催眠鎮静薬	5
第3版 第4訂(2016.11.25) : 16項目	
II. 鎮痛薬・拮抗薬	41
第3版 第4訂(2015.3.13) : 17項目	
III. 静脈関連薬	86
第3版 第4訂(2015.3.13) : 4項目	
IV. 吸入麻酔薬	99
第3版 第4訂(2015.3.13) : 9項目	
V. 局所麻酔薬	123
第3版 第4訂(2015.3.13) : 8項目	
VI. 筋弛緩薬・拮抗薬	141
第3版 第4訂(2016.8.19) : 7項目	
VII. 輸液・電解質液	159
第3版 第4訂(2015.3.13) : 13項目	
VIII. 循環作動薬	183
第3版 第4訂(2015.3.13) : 40項目	
IX. 産科麻酔薬	279
第3版 第4訂(2015.3.13) : 38項目	
X. 小児麻酔薬	394
第3版 第4訂(2016.8.19) : 23項目	
XI. ペイン	458
第3版 第4訂(2015.3.13) : 64項目	
XII. その他	620
第3版 第4訂(2015.3.13) : 34項目	
更新履歴	709
執筆者一覧	724

- 各章の扉に項目目次が掲載されているので参照されたい。
- 章目次には各章の最終作成(改訂)日を示してある。詳細は巻末の更新履歴を参照されたい。

第3版 第4訂にあたって

このガイドラインは、2003年初版が厚生労働省の支援で与五沢利夫先生を中心にして刊行され、第2版が2005年に、第3版が2009年に改訂された。前回責任者の白石義人先生は、「適応外使用に関して根拠を与えるという意味でガイドラインの位置づけは重要性を増した。」と書かれている。

2014年、東京地区の大学病院で起こったプロポフォールの医療事故に関する報道から、いわゆる禁忌薬の使用については社会の注目の的となった。

薬理作用に基づいて処方した適応外使用が、医師の裁量権の範囲であることは、昭和55年9月3日付保発第51号厚生省保険局長通知「保険診療における医薬品の取扱いについて」で認められている。一方で、禁忌とされる薬剤の使用をガイドライン上でどれだけ容認するかは、大きな問題である。今回の改訂においてもいくつかの薬剤において問題となったが、実際の医療現場において禁忌薬を使用する場合には、同意書などインフォームドコンセントを取って使用するのが現時点での最善策といえるかも

しれない。こうした時代であるがゆえに、ガイドラインの持つ意味は今後もより大きくなっていくと考えられる。

第3版以降は麻酔科学会ホームページ上で閲覧可能とし、製本の印刷配布は行わないこととなった。当ガイドラインは意見情報を随時収集し対応していくものであり、常時パブリックコメントを受けつけている。今後も修正を行って、多くの日本麻酔科学会員の日常診療、ひいては医学の発展に役立つことを期待したい。

最後になりましたが、このガイドラインの作成に尽力してくださった多くの執筆者や監修の先生、関係者の方々に感謝いたします。

2015年3月吉日

日本麻酔科学会 安全委員会
医薬品ガイドライン改定ワーキンググループ
ワーキンググループ長 竹内 護

医薬品ガイドライン改定ワーキンググループ

ワーキンググループ長 竹内 護

山蔭 道明	奥田 泰久	中尾 正和	加藤 孝澄
齋藤 洋司	中塚 秀輝	森松 博史	稲田 英一
奥富 俊之	長櫓 巧	讃井 将満	

医薬品適正評価対策専門部会

部会長 白石 義人	
中馬 理一郎	奥田 泰久
北村 晶	岩崎 達雄

麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版の提供形態と入手法

《提供形態》

本ガイドラインの初版ならびに第2版は、印刷した製本冊子の形態をとっていたが、今回改訂の第3版より、迅速なアップデートを図るために、印刷配布を行わずに、PDF データを作成して提供することに変更し、日本麻酔科学会ホームページで閲覧ならびにダウンロード可能とすることにした。

《PDF の公開 URL》

- ・日本麻酔科学会 / 指針・ガイドライン URL <http://www.anesth.or.jp/guide/index.html>
(上記アドレス部分は外部にリンクしている。クリックすると外部に接続するが、その際、警告メッセージが表示されることがある)

麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版の更新とパブリックコメント

《更新スケジュールと更新方法》

- 本ガイドラインの更新は、特にスケジュールを定めず適宜行う予定である。更新状況は、上記 URL にて確認されたい。
- 通常の更新は、サプリメント(補遺) PDF の作成・追記の形で行う。サプリメント PDF は、上記 URL から入手されたい。
- 1年に1回、本編 PDF にサプリメントの内容を反映させて、本編 PDF を改訂する予定である。
- 更新履歴は、後付けの更新履歴ページを参照されたい。

《パブリックコメント》

本ガイドラインの初版ならびに第2版では、製本冊子の発行時にパブリックコメントを募集し、適宜反映したが、今回改訂の第3版では、パブリックコメントを日本麻酔科学会ホームページにて常時受け付け、適宜反映させる方針に変更した。

- ・日本麻酔科学会 / 指針・ガイドライン URL <http://www.anesth.or.jp/guide/index.html>
(上記アドレス部分は外部にリンクしている。クリックすると外部に接続するが、その際、警告メッセージが表示されることがある)

《参考》添付文書情報の入手方法

薬剤の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構のウェブページより入手可能である。

下記サイトの医薬品関連情報ページの左端メニューから「添付文書情報(医療用医薬品)」を選び、「医療用医薬品の添付文書情報(検索ページ)」に進むと、添付文書の検索・閲覧・データのダウンロードが可能である。

- ・独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 / 医薬品関連情報 URL <http://www.info.pmda.go.jp/iyaku.html>
(上記アドレス部分は外部にリンクしている。クリックすると外部に接続するが、その際、警告メッセージが表示されることがある)

更新履歴

- 2009.12.25 第3版 成人領域(I章～VIII章) 公開
- 2010.7.30 2010年 第1補遺(第3版 初訂) 公開
(新規追加1項目, 改訂3項目, 執筆者一覧更新)
- 新規) VI. 筋弛緩薬・拮抗薬: スガマデクス ナトリウム
本邦における承認取得, 販売開始にあたり, 新たに項目を追加した。
- 改訂) VII. 輸液・電解質液: 膠質輸液 / ヒドロキシエチルデンプン配合剤
p.167 (輸-11) 「2) 適応」に「(5) その他, 重症患者管理における相対的な循環血液量低下」を追加した。
「3) 用法 (1) 成人②」にある高分子量製剤, 中分子量製剤, 低分子量製剤の平均分布量を変更した。
「同④」の最終部にある腎機能障害に関する部分を変更し, 対応する文献 4, 5 を新文献に変更した。「同⑦」の「分子量 450,000Da の製剤」を「高分子量ヒドロキシエチルデンプン製剤」に変更し, 「分子量が約 1/7 であり,」を削除した。「3) 用法 (2) 小児」の「通常体重 kg あたり, 10mL 以内を用いる。」を削除した。
p.168 (輸-12) 旧文献 4, 5 を削除し, 新文献を 4 として挿入し, 以降, 文献番号をずらした。
- 改訂) VII. 輸液・電解質液: D-マンニトール
p.178 (輸-22) 文献 2, 5, 7, 10 のエビデンス評価表記を追加または変更するとともに, 文献 9 を変更した。
- 改訂) VIII. 循環作動薬: エフェドリン塩酸塩
p.209 (循-29) 4) 注意点の「(2) 禁忌」を「(2) 慎重投与」に変更し, 「③慎重投与」を削除し, 「(2) の③ a)～f)」をそれぞれ「(2) の③～⑧」に変更した。
- 更新) 執筆者一覧(第3版)
- 2012.3.30 第3版 第2訂 産科・小児領域(IX章, X章) 公開
産科・小児領域の公開に伴い, 一部改訂
(新規 61 項目, 改訂 5 項目, 執筆者一覧更新)
- 新規) IX. 産科麻酔薬(37 項目), X. 小児麻酔薬(24 項目)
- 改訂) II. 鎮痛薬・拮抗薬: フェンタニル塩酸塩
p.59 (痛-22) 「1) 薬理作用 (2) 薬効」の 3 段落目の「一般に積極的な気道管理が可能な手術室や回復室, そして ICU での術後鎮痛の使用に限定される。呼吸状態のモニタリング下であれば硬膜外投与も可能である³⁾。」を「一般に積極的な気道管理が可能な部署で麻酔科医が使用することが望ましい。」に変更し, 文献 3 を削除し, 以降, 文献番号をずらした。
- 改訂) II. 鎮痛薬・拮抗薬: プレノルフィン塩酸塩
p.65 (痛-28) 「4) 注意点 (1) 禁忌」の「⑥妊婦または妊娠している可能性のある婦人」を削除した。
p.66 (痛-29) 「(3) 妊産婦, 授乳婦等」を削除し, 以降, 番号をずらした。
- 改訂) V. 局所麻酔薬: リドカイン塩酸塩
p.132 (局-11) 「3) 用法」の冒頭に, 使用状況と局所麻酔薬中毒の回避法と対処法を追加した。「4) 注意点 (1) 基本的注意点」の「②硬膜外・中枢神経疾患および脊髄脊髄に腫瘍ないし結核等がある患者では, 病状が増悪することがある。」「③血液凝固障害や抗凝固薬投与中の患者では, 血腫形成や脊髄への障害をきたすことがあり, 脊柱に著明な変形がある場合は脊髄や神経の損傷を起こすことがある。」「⑤アルカリ性注射液(炭酸水素ナトリウム液等)との配合により, リドカインが析出する。」を削除した。
- 改訂) V. 局所麻酔薬: ロピバカイン塩酸塩水和物
p.137 (局-16) 「4) 注意点」に「(2) 血管内誤注入」を追加した。
- 改訂) VIII. 循環作動薬: アドレナリン
p.188 (旧 p.186) (循-6) 「3) 用法 (7) 局所麻酔薬の血管内誤投与の早期診断」の調製法を「10mL に対して 0.2mL」を「20mL に対して 0.1mL」に変更した。
- 更新) 執筆者一覧(第3版)
- 2012.10.31 第3版 第3訂 ペイン・その他領域(XI章, XII章) 公開
ペイン・その他領域の公開に伴い, 一部改訂
(新規 107 項目, 改訂 3 項目, 執筆者一覧更新)
- 新規) XI. ペイン(75 項目), XII. その他(32 項目)
- 改訂) II. 鎮痛薬・拮抗薬: フェンタニル塩酸塩
p.60 (痛-23) 「3) 用法 (フェンタニル注射液について) (2) 激しい疼痛(術後疼痛, 癌性疼痛など)に対する鎮痛②硬膜外投与」の「術後痛に対しては, 25～100 μ g を単回投与し, 25～100 μ g/hr で持続投与を行う⁶⁾。」を「a) 術後痛 ◆添付文書では, 25～100 μ g を単回投与し, 25～100 μ g/hr で持続投与するとあるが, 本邦における臨床用量より明らかに多い。少なくとも初期投与量はより減量し, 呼吸数など患者の臨床症状を観察しながら増減する。」に変更した。

改訂)IX. 産科麻酔薬：フェンタニルクエン酸塩

p.336 (産-56) 「3) 用法(フェンタニル注射液について) (2) 激しい疼痛(術後疼痛など)に対する鎮痛②硬膜外投与」の「術後痛に対しては、25~100 µg を単回投与し、25~100 µg/hr で持続投与を行う⁴⁾。」を「a) 術後痛◆添付文書では、25~100 µg を単回投与し、25~100 µg/hr で持続投与するとあるが、本邦における臨床用量より明らかに多い。少なくとも初期投与量はより減量し、呼吸数など患者の臨床症状を観察しながら増減する。」に変更した。

改訂)X. 小児麻酔薬：フェンタニルクエン酸塩

p.422 (児-34) 「3) 用法(フェンタニル注射液について) (2) 激しい疼痛(術後疼痛、癌性疼痛など)に対する鎮痛②硬膜外投与」の「術後痛に対しては、25~100 µg を単回投与し、25~100 µg/hr で持続投与を行う⁷⁾。」を「a) 術後痛◆添付文書では、25~100 µg を単回投与し、25~100 µg/hr で持続投与するとあるが、本邦における臨床用量より明らかに多い。少なくとも初期投与量はより減量し、呼吸数など患者の臨床症状を観察しながら増減する。」に変更した。

更新)執筆者一覧(第3版)

2015.3.13 第3版第4訂

一部改訂(新規6項目, 削除21項目, 改訂)

新規)IV. 吸入麻酔薬(1項目: デスフルラン), IX. 産科麻酔薬(1項目: スガマデクスナトリウム), X. 小児麻酔薬(1項目: デスフルラン), XI. ペイン(1項目: トラマドール塩酸塩 / アセトアミノフェン合剤), XII. その他(2項目: アルガトロバン, トラネキサム酸)

削除)III. 静脈麻酔薬(1項目: デクスメトミジン), IV. 吸入麻酔薬(1項目: ハロタン), VI. 筋弛緩薬・拮抗薬(1項目: バンクロニウム臭化物), VIII. 循環作動薬(1項目: トラゾリン塩酸塩), X. 小児麻酔薬(2項目: イソフルラン, スキサメニウム塩化物水和物), XI. ペイン[12項目: エスタゾラム, オキサゾラム, ジアゼパム, ゴピクロン, トリアゾラム, ニトラゼパム, ヒドロキシジジンパモ酸塩(塩酸塩), フルニトラゼパム, フルラゼパム塩酸塩, プロチゾラム, 桂枝加朮附湯エキス, ブシ(附子)末]

改訂)I. 催眠鎮静薬：オキサゾラム

p.8 (眠-4) 3) 用法の(2)麻酔前投薬に、「ただし、添付文書上は体重50kgであれば100mgまで可ということではあるが、不眠時使用量が1回20mgまでであること、また臨床試験でも1日量60mgまでの投与実績しかないことに留意すべきである。」を追加した。

改訂)I. 催眠鎮静薬：ジアゼパム

p.10 (眠-6) 1) 薬理作用の(2)薬効に「④催眠増強作用」を追加し、(3)薬物動態に解説文を追加した。2) 適応に、「(3)心身症(消化器疾患, 循環器疾患, 自律神経失調症, 更年期障害, 腰痛症, 頸肩腕症候群)」「(9)その他: ①痛みに伴う不安, 不眠, ②緊張性頭痛, 顎関節症, 腰痛症などの筋緊張を伴う痛み, ③急性痛, 神経障害性痛, 癌性痛に伴う不安, 不眠」を新たに追加し、(4)次の状態における痙攣の抑制: 癲癇様重積状態, 有機リン中毒, カーバメート中毒に、用法を追加した。

p.11 (眠-7) 4) 注意点(1)基本的注意点の②その他に、「g) 過剰投与の場合は、対症処置とともにフルマゼニル(0.2~1mg)を投与する。」を追加した。

改訂)I. 催眠鎮静薬：デクスメトミジン塩酸塩

p.17 (眠-13) 添付文書の改訂に伴い、2)適応と3)用法を大幅に改訂した。

改訂)I. 催眠鎮静薬：ニトラゼパム

p.21 (眠-17) 2) 適応の「(1)不眠症」を「(1)不眠症(特に、中途覚醒や早朝覚醒など睡眠の維持に問題のあるタイプの不眠症)」に変更した。4) 注意点の(1)基本的注意点の解説中、「転倒・転落²⁾や」を加えて「眠気, 注意力・集中力・反射運動神経の低下をきたすことがあるため、転倒・転落²⁾や自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意する。」のように変更した。(4)副作用に、「眩暈, 頭痛, 脱力が生じる」を追加した。

改訂)I. 催眠鎮静薬：ヒドロキシジジンパモ酸塩, ヒドロキシジジン塩酸塩

p.22 (眠-18) 1) 薬理作用(1)作用機序に「②第1世代抗ヒスタミン薬はH₁受容体拮抗作用以外にも、中枢神経作用, 抗嘔吐作用, 抗コリン作用などを持つ。このため現在では抗アレルギー性疾患以外に使用されることが多く、ヒドロキシジジンは鎮静薬, 制吐薬としても使われている。」を追加した。2) 適応の解説中、「近年、頻尿・知覚過敏・尿意切迫感・膀胱痛などの症状を呈する原因不明の難治性疾患である間質性膀胱炎に対するヒドロキシジジンの有用性が報告されており⁵⁾、ペインクリニック領域で有効な可能性がある。」を追加した。3) 用法に、新たに「(1)基本的注意」として、剤形や用量に関する説明を挿入し、元の(1)以降の番号にずらした。

p.23 (眠-19) (4)副作用の③に、「QT延長の原因がhERGチャネルの阻害であることが近年示唆されている¹¹⁾」を追加し、④として新たに「④稀ではあるが重篤な皮膚症状を伴う副作用として、急性汎発性発

疹性膿疱症¹²⁾, ヒヒ症候群¹³⁾が報告されている。」を追加した。

改訂)I. 催眠鎮静薬：フルニトラゼパム

p.25 (眠-21) 1) 薬理作用 (2) 薬効を「ジアゼパムの約 10 倍¹⁾, ニトラゼパムの約 0.9 倍の力価を有し, 副作用発現率はニトラゼパムの約 0.6 倍²⁾とされる。」に変更した。2) 適応 (1) 中の「不眠症」を「不眠症(特に, 中途覚醒や早朝覚醒など睡眠の維持に問題のあるタイプの不眠症)」に変更し, (2) に「緩和ケアにおける鎮静⁴⁾」を追加した。3) 使用法 (2) 注射時に「緩和ケアにおける鎮静時」を追加した。4) 注意点の (1) 基本的注意点の解説中, 「転倒・転落⁶⁾や」を加えて「眠気, 注意力・集中力・反射運動神経の低下をきたすことがあるため, 転倒・転落⁶⁾や自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意する。」のように変更した。(3) 副作用の①に「眩暈, 脱力が生じる」を追加した。

改訂)I. 催眠鎮静薬：フルマゼニル

p.27 (眠-23) 2) 適応 (2) 中の「～逆説反応の消失³⁾」を「～逆説反応の治療^{3,6)}」に変更し, 新たに「(3) 意識障害の鑑別とベンゾジアゼピン中毒患者の診断と治療⁷⁾」を追加し, 元の (3) 以降の番号をずらした。

p.28 (眠-24) 4) 注意点 (1) 基本的注意点②の a) 中の「手術または検査時に」を「手術または検査時, あるいは前投薬として」に変更した。(3) 副作用に, 新たに「②冠動脈疾患患者で左室拡張終末期圧が上昇している場合には, さらに上昇する場合があります, 少量から開始し, 必要量を投与する¹⁹⁾。」を挿入し, 元の②以降の番号をずらし, 旧②中の「ICU 領域における高血圧症患者では～」を新③「高血圧症患者では～」に変更した。旧③中の「～興奮などがみられる～」を新④「～興奮や痙攣などがみられる～」に変更した。

改訂)I. 催眠鎮静薬：プロチゾラム

p.32 (眠-28) 4) 注意点 (1) 基本的注意点にあった「③併用注意」を移動して, 「(9) 併用注意」とした。

p.33 (眠-29) 4) 注意点に, 新たに「(6) 小児」を挿入し, 元の (6) 以降の番号をずらした。

改訂)I. 催眠鎮静薬：ミダゾラム

p.38 (眠-34) 1) 薬理作用 (2) 薬効を「鎮静作用, 睡眠作用, 麻酔増強・筋弛緩作用, 抗痙攣作用, 大脳辺縁系に対する抑制作用を持つ。」に変更した。(3) 薬物動態の①の解説を追加し, ⑤を「⑤胎盤通過性, 胎児循環への移行, 乳汁中への移行が認められる。」に変更した。2) 適応に新たに「(5) 痙攣の治療」を追加した。3) 使用法は, 元の (1)～(4) の内容を, 「(1) 麻酔前投薬と全身麻酔の導入および維持²⁾」, 「(2) 集中治療における人工呼吸中の鎮静⁷⁾」, 「(3) 局所麻酔時の鎮静²⁾」に整理するとともに解説を追加した。

p.39 (眠-35) 3) 使用法に, 新たに「(4) 痙攣の治療」を追加した。元の 4) 注意点の (1)～(4) の内容を, (1)～(8) に整理するとともに内容を次のように変更した: 「(1) 用量調節」を新たに追加して元の「(4) 高齢者」を吸収し, 元の「(2) 禁忌」を (8) に移し, 元の「②急性狭隅角緑内障のある患者」, 「③重症筋無力症のある患者」, 「⑤ショックの患者, 昏睡の患者, バイタルサインの抑制がみられる急性アルコール中毒の患者」を削除した。

改訂)II. 鎮痛薬・拮抗薬：インドメタシン

p.42 (痛-2) 1) 薬理作用 (1) 作用機序を変更した。4) 注意点の内容を整理して並び替え, 「(6) 小児」を削除した。

改訂)II. 鎮痛薬・拮抗薬：ケトプロフェン

p.52 (痛-12) 1) 薬理作用 (3) 薬物動態では, カプセル剤に関する内容を削除し, 注射剤とテープ剤について大幅に改訂した。2) 適応と 3) 使用法では, カプセル剤に関する内容を削除した。

p.53 (痛-13) 4) 注意点 (基本的注意点) の②を「②慎重投与」, ③を「③併用注意」として箇条書きに整理した。(3) 副作用の③と④を箇条書きに整理した。

改訂)II. 鎮痛薬・拮抗薬：フェンタニルクエン酸塩

p.63 (痛-23) バッカル錠・舌下錠に関する内容を追加した。3) 使用法の末尾に, (4) 貼付剤による鎮痛, (5) バッカル錠, 舌下錠による鎮痛, を追加し, この (4) と (5) の詳細に関しては, ペインの頁を参照するように案内文を追加した。

改訂)II. 鎮痛薬・拮抗薬：ブプレノルフィン塩酸塩

p.69 (痛-29) 貼付剤に関する内容を追加した。2) 適応で, 元の「(1) 各種癌, 心筋梗塞症における鎮痛」を「(1) 各種癌における鎮痛」と「(2) 心筋梗塞症における鎮痛」に分割するとともに「(5) 非オピオイド鎮痛剤で治療困難な変形性関節症ならびに腰痛症に伴う慢性痛における鎮痛」を追加し, それぞれ剤形による適応を示した。3) 使用法に「(4) 貼付剤」を追加した。

改訂)III. 静脈関連薬：ケタミン塩酸塩

p.87 (静-2) 1) 薬理作用 (1) 作用機序を変更した。(2) 薬効の「①麻酔・鎮痛作用」を「鎮痛作用は麻酔作用より少ない投与量で発現する³⁾。皮膚, 筋肉, 骨などの体性神経系の痛みに対し強い鎮痛作用を持ち, 手術に必要な無痛状態が得られる。」に変更した。④その他の作用の d) に「最近の研究から, 適切な呼吸管理のもとにケタミンを使用する場合, 頭蓋内圧上昇は認められないと報告されている⁴⁾」を追加した。(3) 薬物動態を変更した。2) 適応の冒頭の解説を「添付文書上, 手術・検査および処置時の全身麻酔お

よび吸入麻酔の導入に使用できる。検査・処置時や区域麻酔における鎮痛・鎮静にも使用される。」に変更し、(1)以降を整理して並べ替えた。3) 使用法では、元の「(1)手術、検査、および処置時の麻酔」は、「①投与量」の解説と「②注意事項」を削除し、「(1)全身麻酔および吸入麻酔の導入」に変更した。元の「(2)外科手術後の鎮痛、熱傷の処置時の鎮痛」を削除した。新たに「(2)検査・処置時の鎮静」、「(3)プロポフォルとの併用による鎮静」、「(4)電気痙攣療法の際の麻酔」を追加した。

- p.88 (静-3) 4) 注意点(1) 基本的注意点の④を、元の「④ケタミンは、口腔内および気道分泌物を増加させ、気道閉塞・喉頭痙攣誘発の危険性因子となるため、分泌物抑制薬としてアトロピンの事前投与が推奨される。」から「④ケタミン投与後の有害事象として、筋緊張の亢進と嘔気・嘔吐が高頻度に認められる。喉頭痙攣や口腔・気道分泌物の増加は稀であるため、アトロピンの事前投与は必ずしも必要ない³⁾。」に変更した。(2)薬物相互作用で、元の「②β遮断薬」と「③急性・慢性アルコール中毒患者」を削除した。(3)禁忌の中にあつた慎重投与の「①急性・慢性アルコール中毒患者」と「②β遮断薬を使用中の患者」を(4)慎重投与に移動し、以降の番号をずらした。「③痙攣および痙攣性疾患患者」を「③痙攣発作の既往歴のある患者」に変更した。(5)副作用①重大な副作用 a) 急性心不全を「急性心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。」のように変更した。c) 痙攣に元あつた「ケタミンによる麻酔時には咽喉頭反射が維持されているので、咽喉頭に機械的刺激を与えると、喉頭痙攣を生じることがある。」を削除した。d) 覚醒時反応の内容を「浮遊感覚、鮮明な夢(悪夢など)、幻覚、譫妄状態などが出現する。これらの現象は小児より成人に、男性より女性に多いとされている¹²⁾。悪夢や幻覚は覚醒により消失するが、ケタミン使用の数週間後まで再発(flashbacks)の報告がある¹⁾。覚醒時反応の予防として、ジアゼパム(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¹⁾。」のように変更した。②その他の副作用の d) その他を変更した。(6)高齢者では、「特に外来患者に対して、難治性疼痛の治療目的で投与する場合は十分に観察時間を設け、診察の後、帰宅を許可する。」を削除した。

改訂)Ⅲ. 静脈関連薬：ドロペリドール

- p.90 (静-5) 1) 薬理作用の(2)薬効の③の解説に「ドロペリドールの術後嘔気と術後嘔吐の予防効果は同等であるが、その作用時間は短い⁵⁾。」を追加した。2) 適応(1)制吐作用を、「ドロペリドールの使用量は2.5mgを超えない。術後嘔気嘔吐ハイリスク群ではデキサメタゾン8mgと併用する⁶⁾。」に変更した。(2)硬膜外微量オピオイド注入の際の嘔気・嘔吐の予防の2文目を「米国食品医薬品局(FDA)は2001年12月に、2.5mgを超えるドロペリドールの使用に関して警告文を発出し、ドロペリドールの適応を制吐薬のみに限定した⁷⁻¹⁰⁾。」のように変更した。3) 使用法(1)制吐薬の解説に、「小児(>2歳)では10μg/kgを静注する¹¹⁾。」を追加し、3文目にあつた術後嘔気・嘔吐予防での使用法を「術後嘔気・嘔吐の予防には成人では1.0~1.25mgを麻薬投与前に静注する^{5,6,12)}。」のように変更した。

- p.91 (静-6) 4) 注意点(1) 基本的注意点の冒頭の解説に、「ドロペリドールは、用量依存性に傾眠傾向となる。」と「錐体外路症状や情動不穏などの副作用には用量依存性が認められない¹²⁾。」を追加した。(2)QT延長とTdPの3段落目の後半、6行目以降を「その後、術後嘔気・嘔吐を研究する有識者から、術後嘔気・嘔吐に低用量(2.5mg未満)のドロペリドールが長く安全に使用されてきたこと、Black Box Warningの結論を導き出した統計解析に交絡因子が多いことなどの反論があつた。米国FDAの麻酔・生命維持薬諮問委員会は、ドロペリドールの低用量使用は承認適応外であり、Black Box Warningに該当しないので、各医師の裁量に任せるとした¹⁹⁾。」に変更し、末尾に「嘔気・嘔吐予防目的でドロペリドール2.5mgを静注後に、プロポフォルで麻酔導入すると、QTcが延長するので注意する²⁰⁾」を追加した。

改訂)Ⅲ. 静脈関連薬：バルビツール酸

- p.93 (静-8) 3) 使用法(3)電気痙攣療法の際の麻酔では、参考文献を変更して内容を改訂した。後半の《Cuff method》の末尾に「痙攣脳波の持続時間は運動発作の持続時間より有意に長く、今日では脳波モニタリングは必須であると考えられているため^{12,13)}、cuff methodは必須のモニタリング法ではなくなりつつある。」を追加した。(4)痙攣重積症に対する治療では、中ほどにある使用法を「チオペンタールの場合、3~5mg/kgをボラス投与し、burst suppressionが得られるまで1~2mg/kgのボラス投与を2~3分の間隔で繰り返す。その後3~7mg/kg/hrの持続注入を24時間以上継続する。」のように変更した。

- p.93 (静-8) 3) 使用法(5)脳保護では、参考文献を変更して内容を改訂した。

改訂)Ⅲ. 静脈関連薬：プロポフォル

- p.96 (静-11) 3) 使用法の(1)~(3)を箇条書きにして整理するとともに、(1)全身麻酔の導入および維持に「④プロポフォルには鎮痛作用、筋弛緩作用がないので、症例に応じてオピオイド(レミフェンタニル、フェンタニル)の全身投与、区域麻酔による鎮痛と、筋弛緩薬の投与を行う。」を追加した。

- p.97 (静-12) 4) 注意点(1) 基本的注意点に「⑩プロポフォル投与後は、本薬の影響が完全に消失するまでは、呼吸・循環動態の監視を継続する。日帰り手術では自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事しないように患者に注意する。」を追加した。(2)禁忌の「①本薬または本薬の成分(ダイズ油、卵黄レシチンなど)に対し過敏症の既往歴のある患者」に、解説として「本剤の投与により過敏症状を呈した患者では、

再投与により症状が再発することがある。また本剤の添加剤と組成が類似の静注脂肪輸液に過敏症の既往歴のある患者にも投与しない。」を追加した。(4)副作用の②の末尾に「一方で卵アレルギー患者にはプロポフォルは安全に使用できるという報告もある¹⁰⁾。」を追加した。

改訂)IV. 吸入麻酔薬：セボフルラン

p.100 (吸-2) 1)薬理作用(2)薬効③呼吸・循環器系への作用の2文目を「気道刺激性は少ない⁶⁾。」に変更し、末尾の1文を「セボフルラン単独麻酔中のカテコラミン投与による不整脈発生は揮発性吸入麻酔薬の中では比較的少ない⁸⁾。」に変更した。

改訂)IV. 吸入麻酔薬：エンフルラン

p.103 (吸-5) 1)薬理作用(2)薬効②中枢神経作用のb)脳血流に元あったハロタンとエンフルランの数値を削除した。⑤循環器系への作用の末尾の1文を「心筋のアドレナリンに対する感受性を軽度高める。」に変更した。⑥肝臓への作用の解説中、ハロタンとエンフルランの表現を削除した。

改訂)V. 局所麻酔薬：レボプロピバカイン塩酸塩

p.135 (局-13) 1)薬理作用(2)薬効で、元あった「ただし、本邦では2008年10月の時点でまだ後者の適応がない。」を削除した。2)適応(3)末梢神経ブロックにあった「本邦では適応外である。海外で使用されている。」を削除した。3)使用法(3)末梢神経ブロックの解説を「0.5%レボプロピバカイン(30mLまで)を投与する⁴⁾。術後鎮痛などの持続投与としては、0.125~0.25%レボプロピバカイン4~6mL/hr(PCAの併用も推奨される)を用いる。」に変更した。

改訂)V. 局所麻酔薬：ロピバカイン塩酸塩

p.138 (局-16) 1)薬理作用(1)作用機序に、「ただし、臨床的に同じ麻酔効果を発現するには、ロピバカインはプロピバカインやレボプロピバカインに比較して1.3~1.5倍の用量が必要である。等用量を投与する場合には、ロピバカインの中枢神経毒性や心毒性はプロピバカインおよびレボプロピバカインよりも低いと考えるべきである。」を追加した。

p.139 (局-17) 2)適応に「(3)術後鎮痛(持続硬膜外投与)」と「(4)浸潤麻酔」を追加した。また、ロピバカインの一部の適応外使用が保険診療として認められたことについての解説を追加した。3)使用法に「(3)浸潤麻酔」を追加した。4)注意点(2)血管内誤注入の2文目を「これよりも低用量の局所麻酔薬使用で中枢神経症状が出現するのは、かなり大量の局所麻酔薬が血管内に注入されたときに限られる。」のように変更した。

改訂)VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：スガマデクスナトリウム

p.144 (筋-4) 1)薬理作用(3)薬物動態を箇条書きにした。

p.145 (筋-5) 4)注意点に「(1)基本的注意点」を追加し、以降番号をずらした。(2)禁忌の解説を「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」に変更した。(5)高齢者では、元からあった内容を①とし、新たに「②PTCが1~2と深部遮断時にスガマデクス4mg/kgを投与した場合、TOF比0.9への回復は20~50歳では1.3分、70歳以上で3.6分であった¹⁰⁾。」を追加した。(6)妊産婦、授乳婦では、元の①の代わりに「①胎児への移行」として内容を変更し、元の②の代わりに「②母乳への移行」として内容を変更し、新たに「③催奇形性」を追加した。(8)相互作用に、「①ステロイド環を有するステロイドホルモンとは複合体を形成しない¹³⁾。プロポフォル、チオペンタール、フェンタニル及びレミフェンタニルにはほとんど結合しない。」を追加した。元あった注釈「《注》本薬剤が2010年4月より市場販売され、～」を削除した。

改訂)VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：ネオスチグミン酸メチル硫酸塩、ネオスチグミン臭化物

p.151 (筋-11) 3)使用法(1)非脱分極性筋弛緩薬の作用の拮抗で、元の1段落目を②と③に分け、③の筋弛緩効果の回復判定は内容を変更した。新たに「①本剤の投与は筋弛緩モニターによる回復または自発呼吸の発現を確認した後に行う。筋弛緩モニターを使用している場合には、尺側神経刺激下に母指内転筋反応でのTOFカウント:4以上を確認後に本剤を投与する⁵⁾。」を追加した。元の2段落目は④とした。

改訂)VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：ベクロニウム臭化物

p.153 (筋-13) 1)薬理作用(1)作用機序の1段落目の末尾の2文を「筋収縮の阻害には、受容体の75%がベクロニウムで占拠される必要がある。ベクロニウムはアセチルコリンと競合し、正常の収縮を阻害する。」に変更した。(2)薬効ならびに(3)薬物動態では、パンクロニウムに関する内容を削除した。

改訂)VII. 輸液・電解質液：アルブミン製剤

p.162 (輸-4) 3)使用法の3段落目の中ほど、元あった「SAFE studyでは～見つけることが大切であると⁵⁾。」を削除した。

改訂)VII. 輸液・電解質液：輸液類(晶質液、開始液(乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液、重炭酸リンゲル液)、維持液)

p.182 (輸-24) ●維持液の薬理作用の冒頭を「いわゆる3号液。」から「絶食などに伴う水分の不足を補うための輸液。」に変更した。

改訂)VIII. 循環作動薬：アドレナリン

p.188 (循-6) 4)注意点(3)慎重投与①で、「①ハロタン等の揮発性吸入麻酔薬」を「①揮発性吸入麻酔

薬」に変更し、中ほどの「セボフルラン、イソフルランはハロタンに比べて安全とされている⁸⁾。」を「揮発性吸入麻酔薬の中では、セボフルラン、イソフルランは比較的安全とされている⁸⁾。」に変更した。

改訂) VIII. 循環作動薬：アルプロスタジル、アルプロスタジルアルファデクス

p.200 (循-18) 1) 薬理作用 (2) 薬効①血圧低下作用の後半にあった「臨床試験 350 例において低血圧麻酔における血圧下降の有効率は 80%、出血減少の有効率は 70%、術中異常高血圧における血圧下降度の有効率は 83%であった^{4,5)}。」を削除した。

改訂) VIII. 循環作動薬：エフェドリン塩酸塩

p.210 (循-28) 2) 適応の冒頭の保険適応範囲を「注射剤では次の (1), (3), (4) が保険適応となる。」に変更した。3) 使用法 (1) 注射剤①の 2 文目を「1 アンプル (40mg/1mL) を生食 7～9mL にて希釈して、4～5mg/1mL の溶液として適宜 1～2mL 静注する。」に変更した。

改訂) VIII. 循環作動薬：ニカルジピン塩酸塩

p.235 (循-53) 1) 薬理作用 (2) 薬効③冠血流増加作用の 2 文目を「冠盗血現象は起こさない。」に変更した。2) 適応 (1) 周術期の異常高血圧、高血圧緊急症の④他で、「妊娠中毒症」の表現を「妊娠高血圧症候群」に変更した。4) 注意点で、新たに「(2) 警告」として「脳出血急性期の患者や脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者に投与する場合には、緊急対応が可能な医療施設において、最新の関連ガイドライン^{30,31)}を参照しつつ、血圧等の患者の状態を十分にモニタリングしながら投与すること。」を挿入し、以降番号をずらした。(4) 副作用に、「呼吸困難」を追加した。

改訂) VIII. 循環作動薬：硫酸マグネシウム水和物

p.277 (循-95) 添付文書の改訂に伴い、2) 適応の冒頭の解説を「同じ硫酸マグネシウムであっても保険適応上は、切迫早産に対してはマグセント[®]注、子癇予防および治療には静注用マグネゾール[®]またはマグセント[®]注を用いる。」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：アドレナリン

p.283 (産-5) 4) 注意点 (4) 慎重投与①で、「①ハロタン等の揮発性吸入麻酔薬」を「①揮発性吸入麻酔薬」に変更し、中ほどの「セボフルラン、イソフルランはハロタンに比べて安全とされている²³⁾。」を「揮発性吸入麻酔薬の中では、セボフルラン、イソフルランは比較的安全とされている²³⁾。」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：アルプロスタジル、アルプロスタジルアルファデクス

p.287 (産-9) 1) 薬理作用 (2) 薬効①血圧低下作用の後半にあった「臨床試験 350 例において低血圧麻酔における血圧下降の有効率は 80%、出血減少の有効率は 70%、術中異常高血圧における血圧下降度の有効率は 83%であった^{4,5)}。」を削除した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：イソフルラン

p.290 (産-12) 1) 薬理作用 (2) 薬効②中枢神経作用の b) 脳血流に元あったハロタンとエンフルランの数値を削除した。⑤循環器系への作用の末尾の 1 文を「心筋のアドレナリンに対する感受性を軽度高める。」に変更した。⑥肝臓への作用の解説中、ハロタンとエンフルランの表現を削除した。

p.291 (産-13) 3) 使用法の冒頭の解説を「産科領域では、前回帝王切開既往や胎児機能不全などの帝王切開時に使用されることもある。ただし様々な要素が胎児に影響を与える。」に変更した。4) 注意点 (4) 併用禁止薬物①アドレナリンの冒頭部より「ハロタンよりも心室性不整脈を惹起しにくい」を削除した。(5) 妊婦の最終段落を「2003 年に生後 7 日目のラットにイソフルラン 6 時間の麻酔が神経変性を増加させ、その後の脳の高次機能に影響を与えたという論文¹⁷⁾以降、ヒトに対する周産期・小児期の麻酔の安全性について議論が続いている。」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：エフェドリン塩酸塩

p.293 (産-15) 2) 適応の冒頭の保険適応範囲を「注射剤では次の (1), (3), (4) が保険適応となる。」に変更した。3) 使用法 (1) 注射剤①の 2 文目を「1 アンプル (40mg/1mL) を生食 7～9mL にて希釈して、4～5mg/1mL の溶液として適宜 1～2mL 静注する。」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：オキシトシン

p.296 (産-18) 3) 使用法 (2) 帝王切開術ほかの①点滴静注法に、「一般的には、最初子宮が収縮し出血がコントロールできるまでは 200mU/min で開始した後、安定すれば回復室までは 5 分の 1～10 分の 1 に減量、その後中止する。帝王切開術に単回緩徐投与して有効な子宮収縮が得られるオキシトシンの必要量 (ED₉₀) は陣痛が発来していない妊婦では、0.35 単位²⁾、オキシトシンを用いた分娩誘発をしている妊婦では 2.99 単位であった³⁾。持続投与する場合の ED₉₀ は 0.29U/min であった⁴⁾。」を追加した。

p.297 (産-19) 4) 注意点 (1) 基本的注意点に、「⑨循環器以外の副作用には、嘔気嘔吐、頭痛、フラッシングがある。」と「⑩新生児に対する副作用には痙攣、昏睡、高ビリルビン血症、網膜出血の報告もある」を追加した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：ケタミン塩酸塩

p.298 (産-20) 1) 薬理作用 (1) 作用機序を変更した。(2) 薬効の「①麻酔・鎮痛作用」を「鎮痛作用は麻

酔作用より少ない投与量で発現する³⁾。皮膚、筋肉、骨などの体性神経系の痛みに対し強い鎮痛作用を持ち、手術に必要な無痛状態が得られる。」に変更した。④その他の作用のd)に「最近の研究から、適切な呼吸管理のもとにケタミンを使用する場合、頭蓋内圧上昇は認められないと報告されている⁴⁾」を追加した。(3)薬物動態を変更した。2)適応の冒頭の解説を「添付文書上、手術・検査および処置時の全身麻酔および吸入麻酔の導入に使用できる。検査・処置時や区域麻酔における鎮痛・鎮静にも使用される。」に変更し、(1)以降を整理して並べ替えた。3)使用方法では、元の「(1)手術、検査、および処置時の麻酔」は、「①投与量」の解説と「②注意事項」を削除し、「(1)全身麻酔および吸入麻酔の導入」に変更した。元の「(2)外科手術後の鎮痛、熱傷の処置時の鎮痛」を削除した。新たに「(2)検査・処置時の鎮静」、「(3)プロポフォルと併用による鎮静」、「(4)電気痙攣療法の際の麻酔」を追加した。

p.299 (産-21) 4) 注意点(1)基本的注意点の④を、元の「④ケタミンは、口腔内および気道分泌物を増加させ、気道閉塞・喉頭痙攣誘発の危険性因子となるため、分泌物抑制薬としてアトロピンの事前投与が推奨される。」から「④ケタミン投与後の有害事象として、筋緊張の亢進と嘔気・嘔吐が高頻度に認められる。喉頭痙攣や口腔・気道分泌物の増加は稀であるため、アトロピンの事前投与は必ずしも必要ない³⁾。」に変更した。元あった「(2)産科領域における注意点」は(7)に移動した。(2)薬物相互作用で、元の「②β遮断薬」と「③急性・慢性アルコール中毒患者」を削除した。(3)禁忌の中にあつた慎重投与の「①急性・慢性アルコール中毒患者」と「②β遮断薬を使用中の患者」を(4)慎重投与に移動し、以降の番号をずらした。「③癲癇および痙攣性疾患患者」を「③痙攣発作の既往歴のある患者」に変更した。(5)副作用①重大な副作用a)急性心不全を「急性心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。」のように変更した。c)痙攣に元あった「ケタミンによる麻酔時には咽喉頭反射が維持されているので、咽喉頭に機械的刺激を与えると、喉頭痙攣を生じることがある。」を削除した。d)覚醒時反応の内容を「浮遊感覚、鮮明な夢(悪夢など)、幻覚、譫妄状態などが出現する。これらの現象は小児より成人に、男性より女性に多いとされている^{1,2)}。悪夢や幻覚は覚醒により消失するが、ケタミン使用の数週間後まで再発(flashbacks)の報告がある¹⁾。覚醒時反応の予防として、ジアゼパム(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¹⁾。」のように変更した。②その他の副作用のd)その他を変更した。「(6)高齢者」を新たに追加した。

p.300 (産-22) 4) 注意点(7)産科領域における注意点〔以前は(2)〕の②無痛分娩の末尾の1文を「したがって、有益性を吟味して、投与する際でも最低量を用いるべきである。」に変更した。

改訂)Ⅸ. 産科麻酔薬：ジアゼパム

p.301 (産-23) 1)薬理作用の(2)薬効に「④催眠増強作用」を追加した。(3)薬物動態の解説の末尾の1文を「鎮静薬として麻酔の導入や維持に用いられたが、最近ではより作用時間の短いミダゾラムが多く用いられる。」に変更した。2)適応に、「(4)その他：①痛みに伴う不安、不眠、②緊張性頭痛、顎関節症、腰痛症などの筋緊張を伴う痛み、③急性痛、神経障害性痛、癌性痛に伴う不安、不眠」を新たに追加した。

p.302 (産-24) 4) 注意点に「(5)相互作用」を追加した。

改訂)Ⅸ. 産科麻酔薬：スキサメトニウム塩化物水和物

p.310 (産-32) (5)産科領域における注意点①胎盤通過性の冒頭の1文を「臨床使用量での胎盤通過性はほとんど認められない⁷⁾」に変更した。

改訂)Ⅸ. 産科麻酔薬：セボフルラン

p.311 (産-33) 1)薬理作用(2)薬効③呼吸・循環器系への作用の2文目を「気道刺激性は少ない¹⁰⁾。」に変更し、末尾の1文を「セボフルラン単独麻酔中のカテコラミン投与による不整脈発生は揮発性吸入麻酔薬の中では比較的少ない¹²⁾。」に変更した。

改訂)Ⅸ. 産科麻酔薬：デスフルラン

p.315 (産-37) 1)薬理作用の(1)～(3)を大幅に変更した。「(4)胎盤透過性」は、4)注意点(4)妊産婦、授乳患者への使用と重複していたため削除した。2)適応を「全身麻酔の維持◆気道刺激性が強いため、基本的に全身麻酔のマスク導入(小児では緩徐導入を含む)には適さない。」に変更した。3)使用方法を大幅に変更した。

p.316 (産-38) 4) 注意点(1)基本的注意点に「⑩大気圧下のデスフルランの沸点は22.8℃と低いため、投与の際には加熱装置を有するデスフルラン専用の気化器を使用する。」と「⑪乾燥した二酸化炭素吸着薬との相互反応により、麻酔回路内に一酸化炭素を発生しうするため、炭素吸収装置の交換をソーダライムの色の変化に関わらず、製品ガイドラインに従い交換する必要がある。」を追加した。(3)副作用を大幅に変更した。(4)妊産婦、授乳患者への使用①で、元あった「他の揮発性麻酔薬(ハロタン、イソフルラン、エンフルラン、セボフルラン)と同様に～」より、ハロタンとエンフルランを削除した。

改訂)Ⅸ. 産科麻酔薬：ドロペリドール

p.322 (産-44) 1)薬理作用の(2)薬効の③の解説に「ドロペリドールの術後嘔気と術後嘔吐の予防効果は同等であるが、その作用時間は短い⁵⁾。」を追加した。2)適応(3)硬膜外微量オピオイド注入の際の嘔気・

嘔吐の予防の2文目を「米国食品医薬品局 (FDA) は2001年12月に、2.5mgを超えるドロペリドールの使用に関して警告文を发出し、ドロペリドールの適応を制吐薬のみに限定した^{7~10)}。」のように変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：ニカルジピン塩酸塩

p.325 (産-47) 1) 薬理作用 (2) 薬効③冠血流増加作用の2文目を「冠盗血現象は起こさない。」に変更した。2) 適応 (1) 周術期の異常高血圧、高血圧緊急症の④他で、「妊娠中毒症」の表現を「妊娠高血圧症候群」に変更した。

p.326 (産-48) 4) 注意点で、新たに「(2) 警告」として「脳出血急性期の患者や脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者に投与する場合には、緊急対応が可能な医療施設において、最新の関連ガイドライン^{30,31)}を参照しつつ、血圧等の患者の状態を十分にモニタリングしながら投与すること。」を挿入し、以降番号をずらした。(4) 副作用に、「呼吸困難」を追加した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：バルビツール酸

p.333 (産-55) 4) 注意点 (3) 妊婦の①の末尾の「昇圧薬としては $\alpha\beta$ 作用のバランスのとれたエフェドリンが今のところ推奨されている¹²⁾。」を削除した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：フェンタニルクエン酸塩

p.339 (産-61) 冒頭にあった「フェンタニルクエン酸塩の貼付剤 (パッチ剤) については、XI. ペイン の「フェンタニルクエン酸塩 (貼付剤を含む)」の頁を参照のこと。」を「フェンタニルクエン酸塩の貼付剤 (パッチ剤) や、バツカル錠、舌下錠については、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)」の頁を参照のこと。」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：プピバカイン塩酸塩

p.344 (産-66) 3) 使用法 (2) 無痛分娩①硬膜外麻酔の投与例で元あった「0.1 ~ 0.125% プピバカイン～」を「0.0625 ~ 0.125% プピバカイン～」に変更した。②脊髄も膜下麻酔+硬膜外麻酔の投与例で元あった「持続硬膜外注入として0.1% プピバカイン～」を「持続硬膜外注入として0.0625% プピバカイン～」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：ププレノルフィン塩酸塩

p.346 (産-68) 1) 薬理作用 (3) 薬物動態②に「なお、この投与量では母体および胎児に対する副作用を認めず、新生児のアプガースコアや神経行動学的検査およびその後の哺乳力にも異常を認めていない⁶⁾。」を追加した。2) 適応を「(1) 帝王切開術の麻酔およびその補助鎮痛、(2) 術後鎮痛、(3) 分娩時鎮痛」に変更した。

p.347 (産-69) 4) 注意点 (4) 妊産婦、授乳婦等に「⑥授乳中の婦人では、本剤が母乳中に移行する可能性があるため、有益性を吟味して慎重に投与する。」を追加した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：プロポフォール

p.349 (産-71) 1) 薬理作用 (2) 薬効の冒頭に解説として「催眠作用、鎮静作用、抗不安作用がある。鎮痛作用はない。」を追加した。

p.350 (産-72) 4) 注意点 (1) 基本的注意点に「⑩プロポフォール投与後は、本薬の影響が完全に消失するまでは、呼吸・循環動態の監視を継続する。日帰り手術では自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事しないように患者に注意する。」を追加した。(2) 禁忌の「①本薬または本薬の成分(ダイズ油、卵黄レシチンなど)に対し過敏症の既往歴のある患者」に、解説として「本剤の投与により過敏症状を呈した患者では、再投与により症状が再発することがある。また本剤の添加剤と組成が類似の静注脂肪輸液に過敏症の既往歴のある患者にも投与しない。」を追加した。(4) 副作用の②の末尾に「一方で卵アレルギー患者にはプロポフォールは安全に使用できるという報告もある¹¹⁾。」を追加した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：ベクロニウム臭化物

p.352 (産-74) 1) 薬理作用 (2) 薬効ならびに (3) 薬物動態では、パンクロニウムに関する内容を削除した。

p.353 (産-75) 4) 注意点 (2) 産科領域における注意点の①の2文目にあった「現実にはほとんどの施設でベクロニウムが使用されており、」を削除した。②にあったパンクロニウムに関する内容を削除した。(3) 相互作用①筋弛緩薬間の相互作用のb)を削除した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：ペンタゾシン、ペンタゾシン塩酸塩

p.355 (産-77) 2) 適応の4)を「(4) 無痛分娩」に変更した。3) 使用法の(2)を「(2) 無痛分娩」に変更し、解説の2文目に「分娩直後の」を挿入して、「分娩時のペンタゾシン投与による分娩直後の新生児の呼吸抑制に備えて、」に変更した。

p.356 (産-78) 4) 注意点 (3) 分娩時の投与の冒頭の説明を「出生直後に新生児に呼吸抑制があらわれることがあるので、新生児の蘇生ができる体制が必要である。」に変更した。①と②にあった「分娩時の鎮痛」を「無痛分娩」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：ミダゾラム

p.358 (産-80) 1) 薬理作用 (2) 薬効を「鎮静作用、睡眠作用、麻酔増強・筋弛緩作用、抗痙攣作用、大脳

辺縁系に対する抑制作用を持つ。」に変更した。(3)薬物動態の①の解説を追加し、⑤を「⑤胎盤通過性、胎児循環への移行、乳汁中への移行が認められる。」に変更した。3) 使用法は、I. 催眠鎮静薬の項と同じ内容とした。

p.359 (産-81) 元の4) 注意点の(1)～(2)の内容を、(2)～(7)に整理するとともに、「(1)用量調節」を追加した。

p.360 (産-82) 4) 注意点に「(8)禁忌」を追加した。

改訂)IX. 産科麻酔薬：モルヒネ塩酸塩、モルヒネ硫酸塩

p.368 (産-90) 3) 使用法(5)無痛分娩における使用①静注・筋注で、元の「局所麻酔」を「区域麻酔」に変更した。②硬膜外投与・脊髄くも膜下投与で、元の「～現在ではほとんど用いられない。」を「～現在ではあまり用いられない。」に変更した。

改訂)IX. 産科麻酔薬：硫酸マグネシウム水和物

p.375 (産-97) 1)薬理作用(2)薬効に「③産科領域においても、NMDA 受容体遮断効果ゆえ鎮痛効果を発揮する^{1～5)}」を追加した。2)適応に「(6)無痛分娩および帝王切開術時の鎮痛補助」を追加した。

p.376 (産-98) 3) 使用法に、「(3)持続静注」、「(4)脊髄くも膜下腔への投与」と「(5)硬膜外腔への投与」を追加した。4) 注意点(1)基本的注意点と副作用①で、マグセント注の効能追加について、「～、2013年3月の添付文書改訂で、マグセント[®]注の効能・効果に、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が追加された。」と追加した。副作用について、⑪(イレウス)、⑫(横紋筋融解症)、⑬(低マグネシウム血症の解説)、⑭(高マグネシウム血症の対策)を追加した。(3)相互作用に「⑥バルビツレート、催眠薬、麻酔薬◆併用により呼吸抑制を起こすことがある。」を追加した。

改訂)IX. 産科麻酔薬：レボピバカイン塩酸塩

p.378 (産-100) 1)薬理作用(2)薬効で、元あった「ただし、本邦では2008年10月の時点でまだ後者の適応がない。」を削除した。2)適応(3)末梢神経ブロックにあった「本邦では適応外である。海外で使用されている。」を削除した。「(4)産科領域に関する適応」を削除した。3) 使用法(1)硬膜外麻酔の中に、元あった「(4)産科領域に関する適応」を移動した。

p.379 (産-101) 3) 使用法(3)末梢神経ブロックの解説を「0.5%レボピバカイン(30mLまで)を投与する⁴⁾。術後鎮痛などの持続投与としては、0.125～0.25%レボピバカイン4～6mL/hr (PCAの併用も推奨される)を用いる。」に変更した。

改訂)IX. 産科麻酔薬：レミフェンタニル

p.383 (産-105) 3) 使用法(2)経膈分娩時の鎮痛②の中で、元あった「～持続投与量を0.1μg/kg/minまで漸増させる方法が、母児への副作用の出現が少なく、局所麻酔への転向も5%と少なかったと報告されている²³⁾。」を「～持続投与量を0.1μg/kg/minまで漸増させる方法が、ボーラス量を1μg/kg/minまで漸増させる方法より母児への副作用の出現が少なかったと報告されている²³⁾。」に変更した。

改訂)IX. 産科麻酔薬：ロピバカイン塩酸塩

p.390 (産-112) 1)薬理作用(1)作用機序に、「ただし、臨床的に同じ麻酔効果を発現するには、ロピバカインはプピバカインやレボピバカインに比較して1.3～1.5倍の用量が必要である。等用量を投与する場合には、ロピバカインの中枢神経毒性や心毒性はプピバカインおよびレボピバカインよりも低いと考えるべきである。」を追加した。2)適応に「(3)術後鎮痛(持続硬膜外投与)」と「(4)浸潤麻酔」を追加した。また、ロピバカインの一部の適応外使用が保険診療として認められたことについての解説を追加した。

p.391 (産-113) 3) 使用法に「(3)浸潤麻酔」を追加した。4) 注意点(2)副作用e)の2文目を「これよりも低用量の局所麻酔薬使用中に中枢神経症状が出現するのは、かなり大量の局所麻酔薬が血管内に注入されたときに限られる。」のように変更した。

改訂)X. 小児麻酔薬：デクスメトミジン塩酸塩

p.414 (児-21) 添付文書の改訂に伴い、1)薬理作用(2)薬効、2)適応と3)使用法を大幅に改訂した。

p.415 (児-22) 4) 注意点に「(4)高齢者」、「(5)妊婦」を追加した。(6)小児領域に関する注意点では、②以降を追加した。

改訂)X. 小児麻酔薬：ドロペリドール

p.417 (児-24) 1)薬理作用の(2)薬効の③の解説に「ドロペリドールの術後嘔気と術後嘔吐の予防効果は同等であるが、その作用時間は短い⁵⁾。」を追加した。2)適応(1)制吐作用の解説に「ドロペリドールの使用量は2.5mgを超えない。術後嘔気嘔吐ハイリスク群ではデキサメタゾン8mgと併用する⁶⁾。」を追加した。(2)硬膜外微量オピオイド注入の際の嘔気・嘔吐の予防の2文目を「米国食品医薬品局(FDA)は2001年12月に、2.5mgを超えるドロペリドールの使用に関して警告文を発出し、ドロペリドールの適応を制吐薬のみに限定した^{7～10)}。」のように変更した。

改訂)X. 小児麻酔薬：フェンタニルクエン酸

p.424 (児-31) 冒頭にあった「フェンタニルクエン酸塩の貼付剤(パッチ剤)については、XI.ペインの「フェ

「フェンタニル塩酸塩(貼付剤を含む)」の頁を参照のこと。」を「フェンタニル塩酸塩の貼付剤(パッチ剤)や、バツカル錠、舌下錠については、XI. ペインの「フェンタニル塩酸塩(貼付剤・バツカル錠・舌下錠を含む)」の頁を参照のこと。」に変更した。2) 適応の「●フェンタニル貼付剤に関して」を改訂し、「●フェンタニルバツカル錠、舌下錠に関して」を追加した。

p.425 (児-32) 3) 使用法の末尾に、「(5) 貼付剤による鎮痛」, 「(6) バツカル錠、舌下錠による鎮痛」を追加し、この(5)と(6)の詳細に関しては、ペインの頁を参照するように案内文を追加した。

改訂) X. 小児麻酔薬: プロポフォール

p.431 (児-38) 4) 注意点(2) 禁忌の「①本薬または本薬の成分(ダイズ油、卵黄レシチンなど)に対し過敏症の既往歴のある患者」に、解説として「本剤の投与により過敏症状を呈した患者では、再投与により症状が再発することがある。また本剤の添加剤と組成が類似の静注脂肪輸液に過敏症の既往歴のある患者にも投与しない。」を追加した。

p.432 (児-39) 4) 注意点(4) 副作用の②の末尾に「一方で卵アレルギー患者にはプロポフォールは安全に使用できるという報告もある¹⁴⁾。」を追加した。

改訂) X. 小児麻酔薬: ベクロニウム臭化物

p.435 (児-42) 1) 薬理作用(2) 薬効では、パンクロニウムに関する内容を削除した。

改訂) X. 小児麻酔薬: ミダゾラム

p.441 (児-48) 1) 薬理作用(2) 薬効を「鎮静作用、睡眠作用、麻酔増強・筋弛緩作用、抗痙攣作用、大脳辺縁系に対する抑制作用を持つ。」に変更した。

改訂) X. 小児麻酔薬: ロピバカイン塩酸塩

p.455 (児-62) 1) 薬理作用(1) 作用機序に、「ただし、臨床的に同じ麻酔効果を発現するには、ロピバカインはプビバカインやレボプビバカインに比較して1.3~1.5倍の用量が必要である。等用量を投与する場合には、ロピバカインの中樞神経毒性や心毒性はプビバカインおよびレボプビバカインよりも低いと考えるべきである。」を追加した。2) 適応に「(3) 術後鎮痛(持続硬膜外投与)」と「(4) 浸潤麻酔」を追加した。

改訂) XI. ペイン: アセトアミノフェン

p.459 (ペ-3) 冒頭にトラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン合剤の頁の案内を掲載した。1) 薬理作用(3) 薬物動態①吸収の1文目を「吸収は良好で、生物学的利用率は非常に高い(60~98%).」に変更した。2) 適応(1)に「変形性関節症」を追加した。(3)小児科領域の解熱・鎮痛の表中の長所9)を「9)ライ症候群発症の危険率が低い。」に変更した。

p.460 (ペ-4) 4) 注意点(1) 基本的な注意点③の1文目の末尾を「~最も多い薬物であることは忘れてはならない。」から「~最も多い薬物である。」に変更した。(5) 妊婦②の末尾を「~記載されていることも忘れてはならない。」から「~記載されている。」に変更した。

改訂) XI. ペイン: インドメタシン

p.461 (ペ-5) 1) 薬理作用(2) 薬効で、「抗炎症・鎮痛作用とともに、~」を「抗炎症・鎮痛・解熱作用とともに、~」に変更した。2) 適応(1)カプセル、坐剤の①で「慢性関節リウマチ」を「関節リウマチ」に変更した。

改訂) XI. ペイン: ケトプロフェン

p.466 (ペ-10) 1) 薬理作用(3) 薬物動態では、カプセル剤に関する内容を削除し、注射剤とテープ剤について大幅に改訂した。2) 適応と3) 使用法では、カプセル剤に関する内容を削除した。

p.467 (ペ-11) 4) 注意点(基本的注意点)の②を「②慎重投与」、③を「③併用注意」として箇条書きに整理した。(3) 副作用の③と④を箇条書きに整理した。元あった「⑤術後痛に対して使用した場合、~」を削除した。

改訂) XI. ペイン: セレコキシブ

p.472 (ペ-16) 2) 適応で、元あった(2)と(3)を合わせて(2)とし、「(3)手術後、外傷後ならびに抜歯後の消炎・鎮痛」を追加した。3) 使用法に、「(3)手術後、外傷後ならびに抜歯後の消炎・鎮痛」を追加した。

改訂) XI. ペイン: トラマドール塩酸塩

p.481 (ペ-25) 冒頭にトラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン合剤の頁の案内を掲載した。1) 薬理作用(1) 作用機序と(2) 薬効を大幅に改訂した。(3) 薬物動態は、①吸収と②代謝・排泄とに整理しなおした。2) 適応の「(2) 術後痛」を「(2) 術後痛(注射剤のみ)」に変更した。(3)を「(3) 慢性痛⁷⁸⁾(経口剤のみ)」に変更し、解説も変更した。3) 使用法では、元あった(1)筋注、(2)皮下注、(3)硬膜外投与を「(1)注射剤」にまとめ、新たに「(2)経口剤」を追加した。

p.482 (ペ-26) 4) 注意点(1) 基本的注意点では、元あった①と②を、①のa)とb)に整理し、新たに「②退薬症候¹³⁾」、「③乱用・依存¹⁴⁾」、「④セロトニン症候群」、「⑤CYP2D6の遺伝子多型」を追加した。2) 禁忌に、「④アルコール、睡眠薬、鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬または向精神薬による急性中毒患者(中樞神経抑制及び呼吸抑制を悪化させることがある)」、「⑤モノアミン酸化酵素阻害薬を投与中の患者、または投与中止後14日以内の患者」、「⑥治療により十分な管理がされていない癲癇患者(症状が悪化するこ

とがある」を追加した。元あった「(3) 慎重投与」は削除した。(3) 副作用では、①に「トラマドール製剤の処方開始にあたっては、副作用の予防対策として制吐剤、緩下剤の併用や少量からの投与開始などが考慮されるべきである。」を追加した。(4) 高齢者では、「さらに、75 歳以上の高齢者では、本薬の血中濃度が高い状態で持続し、作用及び副作用が増強することがあるので、1 日 300mg を超えないことが望ましいとされている。後期高齢者(75 歳以上)では前期高齢者(65 歳以上 75 歳未満)に比べ、 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び尿中排泄量が 30 ~ 50%増加し、 $t_{1/2}$ 、 β 及び MRT が約 1 時間遷延していたとされている。」を追加した。「(5) 妊婦」を追加した。(6) 小児では、元あった①を、「①十分な経験がないため、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。投与する際には、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行う。」と「②体重 25kg 未満の小児に対しては注射剤を用いて少量から投与する。」に変更した。

改訂) XI. ペイン：フェンタニルケエン酸塩(貼付剤・バツカル錠・舌下錠を含む)

p.491 (ペ-35) 1) 薬理作用(2) 薬効の④を「④フェンタニル注射液は、麻酔時、術後鎮痛や癌性痛治療に使用されている。呼吸状態のモニタリング下であれば硬膜外投与も可能である³⁾。」に変更した。(3) 薬物動態の④として、貼付剤に関する内容を追加した。2) 適応では、「●フェンタニル貼付剤に関して」を変更し、「●フェンタニルバツカル錠、舌下錠に関して」を追加した。

p.492 (ペ-36) 3) 使用法の「●フェンタニル貼付剤の使用法」では、1 日用製剤に関する内容を追加した。新たに「●フェンタニルバツカル錠、舌下錠の使用法」を追加した。

改訂) XI. ペイン：モルヒネ塩酸塩、モルヒネ硫酸塩

p.499 (ペ-43) 2) 適応を、箇条書きに整理した。

改訂) XI. ペイン：ブプレノルフィン塩酸塩

p.507 (ペ-51) 2) 適応の冒頭に「ブプレノルフィン塩酸塩は、注射剤、坐剤と経皮吸収貼付剤で販売されている。剤形によって適応が異なる。」を追加し、元の「(1) 各種癌、心筋梗塞症における鎮痛」を「(1) 各種癌における鎮痛」と「(2) 心筋梗塞症における鎮痛」に分割するとともに「(5) 非オピオイド鎮痛剤で治療困難な変形性関節症ならびに腰痛症に伴う慢性痛における鎮痛」を追加し、それぞれ剤形による適応を示した。3) 使用法の冒頭の解説に、「貼付剤にはそれぞれ 5, 10, 20mg の製剤がある。以前に、口腔内貼付薬の開発が行なわれていたが、現在、開発が中止されている。」を追加した。「(4) 貼付剤」を追加した。4) 注意点(2) 副作用に元あった「⑦他剤との併用注意」を「(3) 併用注意」に移動した。元あった「⑧その他副作用を認めた場合は、中止など適切な処置を行う。」を削除した。

改訂) XI. ペイン：アミトリプチリン塩酸塩

p.511 (ペ-55) 1) 薬理作用を全体的に大幅に改訂した。2) 適応の(3)を「(3) 神経障害性痛⁷⁾、線維筋痛症⁷⁾◆本邦では保険適応外である。」に変更した。3) 使用法(3) 神経障害性痛の解説に「本薬はさまざまな神経障害性痛に対して鎮痛効果が報告されているが⁷⁾、本邦では保険適応外使用である。副作用発現を防止するために、少量からの内服開始が推奨される。」を追加した。4) 注意点の(1) 基本的注意点を箇条書きに整理した。

改訂) XI. ペイン：デュロキセチン塩酸塩

p.518 (ペ-62) 2) 適応の、元あった(2)と(3)の順番を入れ替え、(3) 線維筋痛症と(4) 腹圧性尿失禁の解説としてそれぞれ「本邦では保険適応外である。」を追加した。

改訂) XI. ペイン：ノルトリプチリン塩酸塩

p.521 (ペ-65) 1) 薬理作用(1) 作用機序に「②鎮痛作用」を追加した。(2) 薬効に「鎮痛作用」を追加した。2) 適応に「(2) 神経障害痛(特に帯状疱疹後神経痛と糖尿病性神経痛、急性期帯状疱疹痛)⁵⁾」を追加した。3) 使用法を大幅に改訂した。4) 注意点(1) 基本的注意点に、④～⑩を追加した。

改訂) XI. ペイン：フルボキサミンマレイン酸塩

p.527 (ペ-71) 4) 注意点(1) 基本的注意点「⑤高血圧のある患者では高血圧クリーゼがあらわれることがあるので注意を要する。」を追加した。(7) 小児に「③類薬において、海外で実施された 18 歳以下の大鬱病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。本剤を 18 歳未満の大鬱病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。」を追加した。

改訂) XI. ペイン：ミルナシプラン塩酸塩

p.530 (ペ-74) 4) 注意点(6) 小児に「②海外で実施された大鬱病性障害などの精神疾患を有する患者を対象とした本薬を含む複数の抗鬱薬の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24 歳以下の患者では自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗鬱薬投与群でプラセボ群と比較して高かった。」と「③類薬において、海外で実施された 18 歳以下の大鬱病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。本剤を 18 歳未満の大鬱病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。」を追加した。

改訂) XI. ペイン：トピラマート

p.541 (ペ-85) 2) 適応に「(2)片頭痛³⁾◆本邦では保険適応外である。」と「(3)神経障害性痛◆特に有痛性糖尿病性ニューロパチー⁴⁾, 三叉神経痛⁵⁾に対する有効性が報告されている。しかし, 神経障害性痛に対しての有効性は低いとするメタアナリシス^{6,7)}もあり, 現在のところ神経障害性痛に対する推奨度は高くない。本邦では保険適応外である。」を追加した。3) 使用法の(1)癲癇に「②2歳以上の小児」を追加し, 「(3)神経障害性痛(特に有痛性糖尿病性ニューロパチー, 三叉神経痛)に対する鎮痛」を追加した。4) 注意点(3)高齢者に「トピラマートは主として腎排泄であり, 高齢者では腎機能が低下している場合が多いので留意する必要がある。」を追加した。

p.542 (ペ-86) 4) 注意点(5)小児で, 元あった「～幼児または小児～」を「～幼児, 小児(2歳未満)～」に変更した。

改訂) XI. ペイン：プレガバリン, ガバペンチン

p.548 (ペ-92) 頁のタイトルを「ガバペンチン, プレガバリン」から「プレガバリン, ガバペンチン」に変更し, 掲載順をXI. ペイン 6. 抗痙攣薬の1番目から7番目に移動した。1) 薬理作用(1)作用機序の中で, 元あった「～抗痙攣作用を発現すること～」を「～抗痙攣作用および鎮痛作用を発現すること～」に変更した。(2) 薬効に「①プレガバリン」を追加した。(3) 薬物動態では, 全体にわたりプレガバリンに関する内容を追加した。2) 適応と3) 使用法は, 全体にわたりプレガバリンに関する内容を追加し, 大幅に変更した。

p.549 (ペ-93) 4) 注意点は, 全体にわたりプレガバリンに関する内容を追加し, 大幅に変更した。元あった「(5)プレガバリン」は削除した。

改訂) XI. ペイン：ケタミン塩酸塩

p.558 (ペ-102) 1) 薬理作用(1)作用機序を, 他の領域と同じとなるように変更した。(2) 薬効①麻酔・鎮痛作用の解説の冒頭に「鎮痛作用は麻酔作用より少ない投与量で発現する³⁾。」を追加した。④そのたの作用のd)に「最近の研究から, 適切な呼吸管理のもとにケタミンを使用する場合, 頭蓋内圧上昇は認められないと報告されている⁴⁾。」を追加した。(3) 薬物動態を, 他の領域と同じとなるように変更した。4) 注意点(1)基本的注意点の④を「④ケタミン投与後の有害事象として, 筋緊張の亢進と嘔気・嘔吐が高頻度に認められる。喉頭痙攣や口腔・気道分泌物の増加は稀であるため, アトロピンの事前投与は必ずしも必要ない³⁾。」に変更した。

p.559 (ペ-103) (2) 薬物相互作用で, 元の「②β遮断薬」と「③急性・慢性アルコール中毒患者」を削除した。(3) 禁忌の中にあつた慎重投与の「①急性・慢性アルコール中毒患者」と「②β遮断薬を使用中の患者」を(4)慎重投与に移動し, 以降の番号をずらした。「③癲癇および痙攣性疾患患者」を「③痙攣発作の既往歴のある患者」に変更した。

p.560 (ペ-104) (5) 副作用①重大な副作用 a) 急性心不全を「急性心不全があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 適切な処置を行うこと。」のように変更した。c) 痙攣に元あった「ケタミンによる麻酔時には咽喉頭反射が維持されているので, 咽喉頭に機械的刺激を与えると, 喉頭痙攣を生じることがある。」を削除した。d) 覚醒時反応の内容を「浮遊感覚, 鮮明な夢(悪夢など), 幻覚, 譫妄状態などが出現する。これらの現象は小児より成人に, 男性より女性に多いとされている^{1,2)}。悪夢や幻覚は覚醒により消失するが, ケタミン使用の数週間後まで再発(flashbacks)の報告がある¹⁾。覚醒時反応の予防として, ジアゼパム(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¹⁾。」のように変更した。②その他の副作用のd)その他を変更した。

改訂) XI. ペイン：バクロフェン

p.580 (ペ-124) 2) 適応(1)脳脊髄疾患に由来する重度の痙性麻痺の改善②持続髄腔内投与に「c) 本邦で適応症ではないものの三叉神経痛に対して小規模な臨床試験が行われ, バクロフェン単独使用によって発作回数が減少したことが示されている。エビデンスレベルは低いがカルバマゼピンに抵抗性の三叉神経痛に対してバクロフェンの追加療法が推奨される可能性がある。」を追加した。

改訂) XI. ペイン：アルプロスタジール, アルプロスタジールアルファデクス

p.583 (ペ-127) 1) 薬理作用(2)薬効①血圧低下作用の後半にあつた「臨床試験 350例において低血圧麻酔における血圧下降の有効率は80%, 出血減少の有効率は70%, 術中異常高血圧における血圧下降度の有効率は83%であつた^{4,5)}。」を削除した。

改訂) XI. ペイン：デクスメトミジン塩酸塩

p.593 (ペ-137) 添付文書の改訂に伴い, 2) 適応と3) 使用法を大幅に改訂した。

改訂) XI. ペイン：A型ボツリヌス毒素

p.604 (ペ-148) 2) 適応の末尾の1段落を「その他, 種々の消化管疾患, 前立腺肥大症, 月経痛の緩和, 陰部痛, 骨盤低筋群の痛み, 神経障害性疼痛, 虚血性潰瘍の治療, 腫瘍(血管を拡張させ, 血流を増やすことで放射線療法の効果を高め, 抗痛薬の腫瘍組織への移行を促進), 血管運動性鼻炎, 神経障害性疼痛疾患(三叉神経痛, 帯状疱疹後神経痛, 幻肢痛, 手根管症候群など)に試されている³⁾。」に変更した。

改訂) XI. ペイン：ビスホスホネート系製剤(エチドロン酸ナトリウム, アレンドロン酸ナトリウム水和物, リセドロン酸ナトリウム水和物)

ン酸ナトリウム水和物, パミドロン酸二ナトリウム, インカドロン酸二ナトリウム, ゾレドロン酸水和物)

p.604 (ペ-148) 頁タイトルに「ゾレドロン酸水和物」を追加した。

p.605 (ペ-149) 4) 注意点(3) 副作用に「①上部消化管障害(十二指腸潰瘍, 胃潰瘍)」, 「③低カルシウム血症」, 「④肝機能障害, 黄疸」を追加し, 順番を変更した。「(7)その他」を追加した。

改訂) XII. その他: ドロペリドール

p.640 (他-22) 1) 薬理作用(2) 薬効③を「③ドロペリドールは制吐作用を持つが, 鎮痛作用はないと考えられている。2.5mg 未満の少量で, 嘔気・嘔吐の予防および治療に用いられている^{3,4)}。ドロペリドールの術後嘔気と術後嘔吐の予防効果は同等であるが, その作用時間は短い⁵⁾。」に変更した。2) 適応に元あった「(1)嘔気・嘔吐」を「(1)制吐作用」に変更し, 解説に「ドロペリドールの使用量は2.5mgを超えない。術後嘔気嘔吐ハイリスク群ではデキサメタゾン8mgと併用する⁶⁾。」を追加した。(2)硬膜外微量オピオイド注入の際の嘔気・嘔吐の予防の2文目を「米国食品医薬品局(FDA)は2001年12月に, 2.5mgを超えるドロペリドールの使用に関して警告文を發出し, ドロペリドールの適応を制吐薬のみに限定した⁷⁻¹⁰⁾。」のように変更した。3) 使用法に元あった「(1)嘔気・嘔吐」を「(1)制吐薬」に変更した。

改訂) XII. その他: ヒドロコルチゾン, ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム, ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム(ステロイド)

p.648 (他-30) 2) 適応(11)外科手術関連②にあった「細菌性ショック」を「敗血症性ショック」に変更した。

p.649 (他-31) 3) 使用法(4)を「(4)細菌性ショック」から「(4)敗血症性ショック」に変更した。

改訂) XII. その他: メチルプレドニゾン, メチルプレドニゾン酢酸エステル, メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム(ステロイド)

p.652 (他-34) 1) 薬理作用(3) 薬効②抗炎症作用の2文目を「ヒドロコルチゾン20mgは, プレドニゾン5mg, メチルプレドニゾン4mg, デキサメタゾン0.75mgと同等である。」に変更した。2) 適応(1)急性循環不全の中にあつた「感染性ショック」を「敗血症性ショック」に変更した。3) 使用法(1)急性循環不全②を「②感染性ショック」から「②敗血症性ショック」に変更した。

p.653 (他-35) 4) 注意点(1) 基本的注意点③にあつた「感染性ショック」を「敗血症性ショック」に変更した。

改訂) XII. その他: アドレナリン

p.675 (他-57) 4) 注意点(2) 禁忌の①からハロタンが関連する内容を削除した。

改訂) XII. その他: ヒドロコルチゾン, ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム, ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム(気管支拡張薬)

p.685 (他-67) 2) 適応(11)外科手術関連②にあつた「細菌性ショック」を「敗血症性ショック」に変更した。

p.686 (他-68) 3) 使用法(4)を「(4)細菌性ショック」から「(4)敗血症性ショック」に変更した。

改訂) XII. その他: メチルプレドニゾン, メチルプレドニゾン酢酸エステル, メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム(気管支拡張薬)

p.693 (他-75) 1) 薬理作用(3) 薬効②抗炎症作用の2文目を「ヒドロコルチゾン20mgは, プレドニゾン5mg, メチルプレドニゾン4mg, デキサメタゾン0.75mgと同等である。」に変更した。

p.694 (他-76) 2) 適応(2)急性循環不全の中にあつた「感染性ショック」を「敗血症性ショック」に変更した。3) 使用法(2)急性循環不全②を「②感染性ショック」から「②敗血症性ショック」に変更した。

p.695 (他-77) 4) 注意点(1) 基本的注意点③にあつた「感染性ショック」を「敗血症性ショック」に変更した。

改訂) XII. その他: インスリン

p.698 (他-80) 2) 適応(2)重症患者の血統調節の末尾にあつた「～最近のガイドラインでは, 目標値を150mg/dL未満に抑えることが推奨されている。」を「～最近のガイドラインでは, 目標値を180mg/dL未満に抑えることが推奨されている。」に変更した。

2016.3.25 改訂) X. 小児麻酔薬: プロポフォール

P430 (児-37) (4) 小児領域における薬物動態に「③3～26ヵ月の乳幼児41人に対してセボフルラン吸入による導入後, セボフルラン吸入を中止してレミフェンタニル0.26 μ g/kg/min投与下に, プロポフォールを2.5mg/kgボーラス投与に引き続き8mg/kg/hrの一定速度で平均99分間持続静注した研究で, ボーラス投与5分後から投与終了までの動脈血漿濃度は2～4 μ g/mLの範囲に収まった。」を追記, 文献8)を追記した。次の文書に④を追記し「このような」を削除, 文末の「クリアランスが早い蓄積作用は少ないと考えられている。」を「context-sensitive half timeは成人より長く, 投与中止から覚醒までに要する時間は延長する」に変更した。

P430 (児-37) 2) 適応の「(1)全身麻酔の導入および維持」を「(1)小児の全身麻酔の導入および維持(周

術期管理の一環として手術室から継続する数時間程度の集中治療室における全身麻酔維持としての人工呼吸中の鎮静、および集中治療室で小児に対する検査および処置時の全身麻酔維持としての人工呼吸中の鎮静を含む」と追記した。

P431 (児-38) 3 使用法(1)全身麻酔の導入 ①の文献8)を文献9)に変更した。3 使用法(1)全身麻酔の導入 ②の文献9)を文献10)に変更した。3 使用法(2)全身麻酔の維持の文献10)を文献11)に変更し、文末に「ここに示す投与方法は2時間程度の短時間の全身麻酔におけるものであることに留意する。」を追記した。3 使用法(2)全身麻酔の維持の②の文献11)を文献12)に変更し、「ただし、この結果は数時間程度のプロポフォール投与における血中濃度測定の結果から導き出された4時間を上限とする薬物動態シミュレーションによるものであり、8時間を超えるような長時間投与時の血中濃度を保証するものではないことに留意する。」を追記した。3 使用法(2)全身麻酔の維持③の文献12)を文献13)に変更した。4 注意点(1)基本的注意点⑦の2行目「1 アンブルを複数の患者に使用しない。本薬の投与に使用した注射器、チューブ類および残液は投与開始12時間後で廃棄する。また、12時間を超えて投与する場合は、新たな注射器、チューブ類および本薬を使用する」に変更した。4 注意点(1)基本的注意点⑨の3行目「リドカイン(20mg)」を「リドカイン(0.5～1mg/kg)」に変更し、文献13)を文献14)に変更した。4 注意点(4)副作用②の文献14)を文献15)に変更した。4 注意点(4)副作用③の文献15)を文献16)に変更した。4 注意点(4)副作用④を「④プロポフォールによる鎮静後に乳酸アシドーシスを発症し、治療抵抗性の徐脈の発現と不全収縮(心静止)に至る症例の報告がみられており、プロポフォール注入症候群(propofol infusion syndrome: PRIS)と名付けられた¹⁷⁾。詳細な発生機序は不明だがミトコンドリアにおける脂質代謝障害に基づく機序が示唆されている^{18,19)}。この症候群が提唱された端緒は小児へのプロポフォールの長期使用であり、このため添付文書には小児の集中治療における人工呼吸中の鎮静に本薬を使用しないこととされている。医学的には、投与対象(小児)と投与目的(集中治療における人工呼吸中の鎮静)で一律に禁忌とするよりも、PRIS発症のリスクとして考えられている要因、すなわち高用量・長時間の投与、小児、頭部外傷、けいれん重積、上気道感染、カテコラミン投与、ステロイド投与、糖摂取不足など^{17,18)}を、慎重投与の対象とするのが妥当かもしれない。換言すれば、本薬の適応とされている全身麻酔での使用にあたっては、小児では体重あたりの投与量が成人と比較して多量になるため、特に長時間の麻酔においては他の鎮静薬などと組み合わせるなどして、プロポフォール総投与量の低減をはかることが望ましい。」に変更し、「⑤小児への本剤投与が概ね24時間を超過する場合は、通常のモニタリングに加えて、V1-3の前胸部誘導モニタリング(PRIS発症時に高率に認められるBrugada型ST上昇²⁰⁾を検出するため)あるいは12誘導心電図モニタリング、動脈血液ガス分析(電解質を含む)、血中乳酸値、中性脂肪値、血中クレアチニンホスホキナーゼ(CPK)値²¹⁾、腎および肝機能値、血中・尿中ミオグロビン値等を定期的に測定・評価し、PRISの早期徴候を見逃さない対策が必須である。本剤の長時間投与では本剤の投与速度を4mg/kg/hr以下に制限し、適切な糖負荷(6-8mg/kg/min)²²⁾をはかる。小児への本剤投与は投与速度にかかわらず最長でも48時間を超えるべきでない。」と「⑥PRISの徴候を認めた場合は本剤の投与を直ちに中止して呼吸・循環の安定化に努め、アシドーシスの是正、電解質補正などの対症療法を行う。機械的循環補助(ECMO)や血液濾過、血漿交換による救命例が報告されている^{23,24)}。」を追記した。

2016.8.19 改訂)VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：スガマデクスナトリウム

P145 (筋-5) MSD株式会社からの『アナフィラキシーと報告された副作用の発現状況(2016年1月31日現在)』を受けて、4 注意点(4)副作用の1行目「(頻度不明、しかし2013年1月31日現在のMSD株式会社社内調査結果によると、発現頻度は約2.9例/10万人と推定されている)」を、「(正確な頻度は不明である。なおMSD株式会社社内調査結果による最新の発現頻度は、会員専門ページ<https://member.anesth.or.jp/App/login.aspx>に記載。)」に変更した。添付文書の変更に伴い、「心停止、高度徐脈(頻度不明)が挙げられている。」を「心停止、高度徐脈、心室細動、心室頻拍、冠動脈攣縮(頻度不明)が挙げられている。」に変更した。

改訂)VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：ベクロニウム臭化物

P154 (筋-14) 添付文書の変更に伴い、4 注意点(1)基本的注意点②「抗コリンエステラーゼ薬」を「スガマデクスまたは抗コリンエステラーゼ薬」に変更し、4 注意点(2)相互作用①筋弛緩薬間の相互作用c)の文面を全面削除した。

P155 (筋-15) 添付文書の変更に伴い、4 注意点(8)に、「筋弛緩モニターによる確認を必ず行うとともに、患者の呼吸状態等に十分注意し、必要に応じてスガマデクスによる筋弛緩状態からの回復を行う。また、これらの患者では筋弛緩状態からの回復に抗コリンエステラーゼ剤を使用しない。」を追記した。

改訂)VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：ロクロニウム臭化物

P157 (筋-17) 添付文書の変更に伴い、4 注意点(1)基本的注意点③「抗コリンエステラーゼ薬」を「スガ

マデクスまたは抗コリンエステラーゼ薬」に変更し、4) 注意点(5)薬力学・薬物動態学に影響を及ぼす病態・疾患④神経筋疾患に、「筋弛緩モニターによる確認を必ず行うとともに、患者の呼吸状態等に十分注意し、必要に応じてスガマデクスによる筋弛緩状態からの回復を行う¹²⁾。また、これらの患者では筋弛緩状態からの回復に抗コリンエステラーゼ剤を使用しない。」を追記した。

P158 (筋 -18) 5) 参考文献に、12) de Boer HD, Shields MO, Booij LH : Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex in patients with myasthenia gravis: a case series of 21 patients and review of the literature. Eur J Anaesthesiol 2014 ; 31 : 715-721 (II -c)を追記した。

改訂)X. 小児麻酔薬：抱水クロラル

P440 (児 -47) 4) 注意点(1) 基本的注意点を次のとおり、加筆訂正、順番の入れ替えをした。

①を③に移動し、「留意する」を加筆。②を④に移動。③の最後を②に移動、前半は⑤に移動。④は⑦に移動し、後半を訂正。⑤の前半の心電図を削除し⑧に移動し、American 以下は①に移動。⑥は変更なし。⑦は⑩に移動。帰宅条件を⑨に加筆した。また、加筆訂正、順番の入れ替えに伴い参考文献のリストを変更した。

2016.11.25 改訂)I. 催眠鎮静薬：フルニトラゼパム

P25 (眠 -21) 4) 注意点(3)副作用の①「呼吸抑制、依存性、過鎮静、興奮、眩暈、脱力が生じる。頻度は不明。」を「無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下(0.1～5%未満)：気道を確保し換気をはかる準備をしておくこと。投与中はパルスオキシメーターや血圧計を用いて、呼吸および循環動態の観察を行うこと。」とし、「②錯乱(0.1%未満)」を追記した。4) 注意点(6)小児の末尾に「低出生体重児、新生児に使用する場合には添加剤として含有しているベンジルアルコールの投与による中毒症状(あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等)の報告がある。」を追記した。

P26 (眠 -22) 頁の末尾に「(2016年3月にフルニトラゼパム注射剤 適正使用に関するお願い -呼吸抑制- が厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課通知により製造販売元から改訂された。)」を追記した。

以上

麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第3版

執筆者一覧 (I章~XII章、五十音順)

四十物 摩呼

赤田 隆
浅賀 健彦
東 俊晴
足立 健彦
足立 裕史
安部 和夫
天笠 澄夫
有田 英子
石川 源
石原 弘規
井関 雅子
伊波 寛
入駒 慎吾
岩坂 日出男
岩崎 達雄
岩出 宗代
岩永 康之
植木 正明
上園 晶一
上野 博司
上原 博和
上山 博史
魚川 礼子
牛島 一男
内野 博之
宇野 武司
近江 禎子
大瀧 千代
大西 幸
大橋 弥生
近江 明文
岡田 尚子
岡本 浩嗣
奥 格
奥田 泰久
奥谷 龍
奥富 俊之
小田 利通
小田 裕
小野 和身
小野 健二

表 圭一

貝沼 関志
香川 哲郎
垣花 泰之
角山 正博
片桐 美和子
片山 浩
加藤 孝澄
加藤 正人
加藤 里絵
香取 信之
金谷 憲明
上農 喜朗
狩谷 伸享
川井 康嗣
川口 昌彦
川崎 孝一
川名 信
川人 伸次
川股 知之
川真田 樹人
河村 真
河本 昌志
菊地 博達
北口 勝康
北島 治
北島 敏光
北畑 洋
北原 雅樹
木内 恵子
行田 泰明
金 信秀
具志堅 隆
蔵谷 紀文
栗田 昭英
小出 康弘
合谷木 徹
小坂 誠
小谷 透
五藤 恵次
小林 康夫
小林 佳郎

佐倉 伸一

佐多 竹良
佐竹 佳菜子
佐藤 薫
佐藤 二郎
佐藤 哲文
讚井 將満
讚岐 美智義
三部 徳恵
重見 研司
信太 賢治
柴田 康之
島本 博子
謝 慶一
生野 慎二郎
秦 恒彦
須加原 一博
鈴木 昭広
鈴木 尚志
鈴木 孝浩
鈴木 康之
角倉 弘行
住谷 昌彦
瀬尾 勝弘
祖父江 和哉
多賀 直行
高倉 康
高田 研
高橋 徹
高畑 治
田上 恵
瀧浪 將典
竹内 護
竹田 清
武田 吉正
多田 恵一
多田 羅 恒雄
田中 聡
田中 基
谷口 美づき
谷口 由枝
谷西 秀紀

田村 和美

中條 浩介
中馬 理一郎
津崎 晃一
土田 英昭
坪田 信三
土井 松幸
戸田 雄一郎
富山 芳信
中川 智永子
長崎 剛
仲宗根 正人
永田 悦朗
中塚 秀輝
中畑 克俊
中村 清哉
長槽 巧
成瀬 智
南波 まき
西江 宏行
西川 幸喜
西川 俊昭
仁科 かほる
西部 伸一
西村 欣也
西村 涉
西脇 公俊
野萱 純子
野口 いづみ
野口 純一
野村 実
橋口 さおり
花崎 元彦
馬場 洋
林 英明
林 行雄
林 玲子
林田 眞和
原 哲也
樋口 秀行
広木 公一
廣田 和美

福光 一夫

富士原 秀善
古瀬 晋吾
古屋 敦司
堀本 洋
前川 信博
増田 純一
増田 豊
松三 昌樹
松本 美志也
水嶋 章郎
水野 圭一郎
溝上 真樹
溝渕 知司
光畑 裕正
宮坂 勝之
武藤 理香
室園 美智博
森 芳映
森松 博史
森本 康裕
矢数 芳英
安田 善一
山蔭 道明
山口 修
山口 重樹
山崎 光章
山崎 裕
山田 達也
山田 芳嗣
山本 健
山本 達郎
結城 公一
横尾 倫子
横山 正尚
萬 知子
渡邊 美貴