

主な鎮静薬とその注意点を理解する

Point

- ▶ 鎮静に使用する薬剤には鎮静薬・鎮痛薬があり、鎮痛薬のオピオイドも鎮静作用を持つ
- ▶ 各薬剤の薬理作用、適応、投与方法、投与量、特徴、副作用を理解する
- ▶ 鎮静薬・鎮痛薬には舌根沈下、呼吸抑制のリスクが常にある
- ▶ 添付文書をよく確認し、その内容を理解・実践する
- ▶ 既存の方法を見直し、鎮静薬と他の薬剤、鎮痛処置との組み合わせを検討する

鎮静に用いる薬剤の分類や特徴、副作用を理解する

鎮静に用いる薬剤は、鎮静薬、鎮痛薬が主となる¹⁾。その他関連薬剤として、局所

表1 代表的な鎮静薬の特徴

薬剤名	初期投与量		維持投与量	作用発現時間
	小児	成人		
ミダゾラム	0.05~0.1mg/kg 静注	0.5~2.5mg (0.03~0.06mg/kg) 静注	0.025mg/kg を5分あけて追加	1~5分
ジアゼパム	0.1~0.2mg/kg 静注	初回2.5~10mgを緩徐に静注	必要に応じて3~4時間ごとに注射	2~3分
プロポフォール	—	初期10~50mg 静注	25~100μg/kg/min (1.5~6mg/kg/hr)	30秒
デクスメドミジン	同右	6μg/kg/hrで10分初期負荷	0.2~0.7μg/kg/hr	10~15分
バルビツレート	同右	3~5mg/kg (全身麻酔導入量)を基準に漸減し投与	50~100mgを適宜追加	30秒
ケタミン	1~2mg/kg 静注	初期:10mg~ 0.5~2mg/kg 静注	0.5~1mg/kgを追加投与	1分

*前向き健忘:物を見たり、話しかけたりすると正しく答えられるが、それを記憶することができない。

麻酔薬、各種拮抗薬、循環作動薬、ステロイド、制吐薬、抗コリン薬などが挙げられる。

鎮静では、薬剤に対する反応の個体差に幅のある薬剤も多いため、患者の鎮静深度、呼吸循環をはじめとしたバイタルサイン、呼吸状態を適宜評価し、その評価に基づく「用量滴定」という投与概念が大切となる²⁾。

マンパワーの点から、処置を行う担当医師以外の看護師、後期研修医(レジデント)、初期臨床研修医らの鎮静担当者に任される現状があるが、鎮静に関わるスタッフは、これら“普段使用している薬剤”の添付文書レベルの知識をさらに深め、危機管理や医療安全を念頭に置いた管理を行うことが期待される。

狭義の鎮静薬として一般に静脈麻酔薬が用いられる

鎮静薬として、ミダゾラム、ジアゼパム、プロポフォール、デクスメトミジンが頻用される。効果発現、作用持続時間、呼吸抑制の程度、拮抗薬の有無、発売時期、鎮静処置への適応などを含め、それぞれ特徴がある(表1)。成書に準じて記載しているが、薬物動態的な数値の持つ意味に加えて、舌根沈下の頻度、中枢性の呼吸抑制作用、循環抑制の程度などを、鎮静を行う目的処置の侵襲度、時間、体位、必要とする鎮静深度などに鑑みて選択する必要がある。

薬剤ごとの特徴はあるものの、すべての鎮静薬は、鎮静の深さの連続性の図(1章2, 図1)の通り4つの評価項目「反応性(意識レベル)」「気道」「自発呼吸」「循環」のそれぞれに対して影響を及ぼす。鎮静レベルは変動しやすく、時間経過や薬物の相互作用

作用持続時間	作用機序受容体	薬物動態モデル	関連事項, 注意事項
20～40分(1～2.5時間)	GABA _A に存在するベンゾジアゼピン受容体	Greenblatt, Buhner, ICU, Zomorodi	肝臓でCYP3A4により代謝され、ミダゾラムの30%程度の薬効を持つ1-ヒドロキシミダゾラムになる前向き健忘*
40～60分	GABA _A に存在するベンゾジアゼピン受容体	Greenblatt	前向き健忘* CYP2C19(N-脱メチル化)およびCYP3A4(水酸化)で代謝される
2～4分(10～15分ともされる)	GABA _A 受容体を賦活化, NMDA受容体を抑制	Marsh, Schnider	UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)の1つ, UGT-1A9によりグルクロン酸抱合を受けて代謝
5～15分	脳橋の青斑核 中枢性α _{2A} 受容体	Dyck	初期負荷で一過性の徐脈, 血圧変動に注意
10～15分	GABA _A 受容体 その他	Stanski	気管支喘息患者への使用は避ける 血管外漏出で組織壊死のリスクあり
5～15分(30～60分)	NMDA受容体の拮抗	Domine	ベンゾジアゼピンやドロペリドールで悪夢の予防効果あり

用，処置の侵襲度の変化などで，すぐに深くなるリスクがある。したがって，呼吸循環動態のモニタリングや表情・体動などの監視，観察を怠ってはならない。

鎮静薬の作用機序や薬物動態にもそれぞれ特徴がある

鎮静薬は，ベンゾジアゼピン系，バルビツレート系をはじめ，プロポフォール，ケタミンなど分類上でも多様である。それぞれの薬剤が，作用機序や部位，受容体，神経伝達物質，メディエーターに影響を受ける。

拮抗薬については，ベンゾジアゼピン系に対するフルマゼニルは有名であるが，そのほかの鎮静薬には特異的な拮抗薬がない。鎮静以外にも抗不安，健忘効果の有無や特徴を含め，知識の集約が大切である。

鎮静に使用される薬剤

ミダゾラム：短時間作用型で拮抗薬があり，現在も頻用される

ミダゾラムは水溶性のベンゾジアゼピンであり，鎮静，抗不安，健忘，抗痙攣作用を持つ。γアミノ酪酸 (gamma-aminobutyric acid : GABA)_A に存在するベンゾジアゼピン受容体を介して効果発現する。局所組織に及ぼす傷害作用がきわめて少ないことが，既存のベンゾジアゼピン系注射薬に比べて利点となる。効能または効果として，麻酔前投薬・全身麻酔の導入および維持・集中治療における人工呼吸中の鎮静，歯科・口腔外科領域における手術および処置時の鎮静が挙げられる。その他，前向き健忘作用が認められる，水溶性であり投与時の痛みが少ないという特徴がある。

短時間の中等度鎮静では，0.05～0.1mg/kgで効果が得られる。

ジアゼパム：抗痙攣作用を持つが，半減期が長いため，処置後の観察が重要

鎮静作用，抗不安作用および筋弛緩・抗痙攣作用が認められ，適応として，神経症における不安・緊張・抑うつ，下記疾患および状態における不安・興奮・抑うつの軽減〔麻酔前，麻酔導入時，麻酔中，術後・アルコール依存症の禁断（離脱）症状・分娩時〕，てんかん様重積状態が挙げられる。低出生体重児，新生児，乳児，幼児，小児には，筋肉内注射しないことが添付文書に示されている。減量すべき対象としては，クリアランスの減少がある高齢者，排出遅延となる肝機能障害，腎機能障害患者，循環血液量が減少している患者，呼吸機能低下患者，麻薬，鎮静薬や他の中枢神経抑制薬との併用時が挙げられる。投与禁忌として，①急性狭隅角緑内障のある患者，②重症筋無力症のある患者，③ショック，昏睡，バイタルサインの悪い急性アルコール中毒の患者，④リトナビル (HIVプロテアーゼ阻害薬) を投与中の患者 (代謝が競合) が挙

げられる。排出半減期が36時間前後と長く、血中主要代謝物のメチルジアゼパムも活性を持つため、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。中等度鎮静では2.5～10mgをゆっくりと滴定投与する。

プロポフォール：舌根沈下で気道閉塞を生じやすく、気道確保が重要

プロポフォール(2,6-ジイソプロピルフェノール)は静脈麻酔薬として全身麻酔の導入と維持に、また鎮静薬として集中治療における人工呼吸中の鎮静に用いられている。非水溶性で脂溶性が高く、長鎖脂肪酸のダイズ油、中鎖脂肪酸トリグリセリド、および生成卵黄レシチンなどからなる脂肪乳剤にエマルジョン(乳濁液、懸濁液)として溶解させて製剤化されていることから、卵、大豆アレルギーの患者では使用できない。脂溶性が高いことから、血液・脳関門を容易に通過する。ボース投与で速やかに鎮静効果が得られるため、麻酔導入や完全静脈麻酔(total intravenous anesthesia:TIVA)の際は、target-controlled infusion(TCI)*を用いて、麻酔維持、深鎮静に用いられる。

*TCI:標的濃度調節持続静注と訳され¹⁾、薬物動態モデルを用いて輸液ポンプの投与速度を調節し、血中薬物濃度を目標の値にコントロールする方法である。薬物動態モデルとしては、TCIポンプに組み込まれたMarshモデルに加え、Schniderモデルが有名である。医薬品の薬効はその薬が作用する部位(効果部位)の濃度に左右され、血中濃度と関連するという理論に基づく。また、薬物動態は3コンパートメントモデルにより説明される。

作用発現、作用持続時間ともに短く、分布半減期は2～8分である。各相の半減期は日本人健康成人男子6例に1.0、2.0および2.5mg/kgを単回静脈内ボース投与したとき、分布相rapid($t_{1/2\alpha}$)は2.6分、分布相slow($t_{1/2\beta}$)は51.0分および排泄相($t_{1/2\gamma}$)は365分であった。また、外国人の健康成人12例に2mg/kgを単回静脈内ボース投与したとき、各相の半減期は1.57分(α 相)、56.0分(β 相)、9.9時間(γ 相)であった。

またプロポフォールはミダゾラム、チオペンタールと比較してcontext-sensitive half-time(持続静注の中止後、血中濃度が半分になる時間)は投与時間による影響が小さい。大部分が肝でグルクロン酸あるいは硫酸抱合を受け、腎より排泄される。代謝産物は活性を持たない。

全身麻酔の導入には1～2mg/kgを用いる。また、全身麻酔維持には4～10mg/kg/hrを持続投与する³⁾。TCIでは2～5 μ g/mLを目標とする。鎮静で基準となる就眠濃度は1～1.5 μ g/mLとする報告が多いが、若年者ではより高くなる。ただし、鎮痛作用がなく、しばしば鎮痛薬や局所麻酔が必要となる。

また、プロポフォールはベンゾジアゼピン系薬剤に比べて、舌根沈下や血圧低下、徐脈など呼吸循環動態の抑制に十分な注意が必要である。日本麻酔科学会の「麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン」第3版の「III 静脈関連薬」⁴⁾によると、十分鎮痛

が行われていれば、0.5mg/kgを3~5分かけて投与後、2(1.5~4.5)mg/kg/hr程度の投与量で鎮静を維持できる。TCI機能を用いる際は、1.0~2.0 μ g/mLで鎮静可能であるが、個人差があるため徐々に目標血中濃度を上げていき、十分な鎮静が得られた時点での効果部位濃度を目標血中濃度として設定する方法が勧められる。

デクスメトミジン：中枢性 α 2受容体作動薬で、呼吸抑制作用が少ないのが利点

デクスメトミジンは、脳橋の青斑核や延髄毛様体、脊髄の中枢性 α 2アドレナリン受容体作動薬で、鎮静作用に加え、弱い鎮痛作用や抗不安、交感神経抑制作用を持つ³⁾。臨床現場での鎮静処置に頻用される。肝臓代謝で代謝物は尿中排出され、消失半減期は2~3時間である。主要代謝物に活性はない。

血圧変動については、中枢性の α 2_A受容体刺激による血管拡張作用と末梢性の α 2_B受容体刺激による血管収縮作用のバランスが影響するため、上昇と低下どちらも起こしうる。

バルビツレート：過量投与による体内蓄積、覚醒遅延に注意が必要

バルビツレートには、チオペンタールとチアミラールがあり、チアミラールのほうがやや持続時間が長い。日本ではいずれも1950年代に承認され、長い歴史を持つ。肝代謝であり、未変化体の腎排泄は投与量の1%未満である。ショックまたは大出血による循環不全、重症心不全のある患者では、血行動態の破綻をまねく恐れがあり投与禁忌となる。加えて、重症気管支喘息、急性間欠性ポルフィリン症、アジソン病も禁忌である。

アルカリ性(pH10~11)のため、血管痛や血管外漏出で組織壊死のリスクがある。他の鎮静薬との組み合わせで、循環器内科での不整脈治療時のアブレーション、除細動処置時に用いられる。ただし、繰り返し投与や過量投与による体内蓄積、覚醒遅延に注意が必要である。

ケタミン：NMDA受容体拮抗薬であり、鎮静・鎮痛の両方の効果を併せ持つ

ケタミンは大脳皮質や視床を抑制する一方、大脳辺縁系・網様体賦活系を活性化するため、解離性麻酔薬と言われる。NMDA(N-methyl-D-aspartate:N-メチル-D-アスパラギン酸)受容体拮抗薬であり、鎮痛効果も持つ(54頁参照)。

フルマゼニル：ベンゾジアゼピン拮抗薬であり、投与後は再鎮静の発生に注意

ベンゾジアゼピン系薬剤の特異的拮抗薬で、同薬剤による鎮静の解除および呼吸抑制の改善に用いる。通常、初回0.2mgを緩徐に静脈内投与する。投与後4分以内に望まれる覚醒状態が得られない場合はさらに0.1mgを追加投与する。以後必要に応

じて、1分間隔で0.1mgずつを総投与量1mgまで、ICU領域では2mgまで投与を繰り返す。ただし、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与状況および患者の状態により適宜増減する。

消失半減期は約50分であり、単回投与後の効果持続時間は15～140分とされるため、再鎮静への注意が必要となる。肝臓で速やかに代謝され、効果持続時間は短く、代謝産物は薬理学的活性を持たない。また、フルマゼニル投与後24時間は自動車の運転などの危険を伴う作業をさせないようにする。

長期間ベンゾジアゼピン系薬物を服用している患者では、離脱(退薬)症状が出現し、興奮や痙攣などがみられる場合がある。長期間ベンゾジアゼピン系薬物を投与されているてんかん患者では痙攣が生じることがあり、投与禁忌である。

トピックス レミマゾラム

レミマゾラムは、新しい超短時間作用型ベンゾジアゼピン系鎮静薬であり、2020年1月に製造販売が承認された。2020年内に発売予定である。循環抑制作用が少なく、血管痛がほぼないこと、フルマゼニルにより拮抗されることなど、既存のミダゾラムと同様の利点がある。また、主に肝臓の組織エステラーゼによって速やかに代謝され、代謝物に活性がないことも特徴である⁵⁾。そのため、高齢者や循環動態が不安定な患者を含め、全身麻酔を施行する幅広い患者に対して有効かつ安全性の高い薬剤として期待されている。承認された適応は現在のところ全身麻酔のみであるが、今後は鎮静分野にも適応が広がる可能性も考えられ、注目の鎮静薬である。

医療安全 アプローチ

個々の医療者が意識すること

- 鎮静薬の特徴を知り、処置の特性や患者のリスクを考慮して薬剤を選択する

医療システムとして注意すべきこと

- 鎮静薬により生じる呼吸抑制、循環抑制に対処する人員や物品を配置する

文献

- 1) 恒吉勇男：麻酔性鎮痛薬(オピオイド系鎮痛薬)。TEXT麻酔・蘇生学。改訂第4版。土肥修司，他編。南山堂，2014，p167-80。
- 2) 安宅一晃：主な鎮静薬・鎮痛薬とその注意点。鎮静ポケットマニュアル。安宅一晃，監。駒澤伸泰，編著。中外医学社，2018，p90-4。
- 3) 渡辺恭大，他：静脈麻酔薬。麻酔科医のための周術期の薬物使用法：新戦略に基づく麻酔・周術期医学。森田 潔，監。川真田樹人，編。中山書店，2015，p64-93。
- 4) 日本麻酔科学会：静脈関連薬。麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン。第3版。2019，p86-98。[https://anesth.or.jp/files/pdf/venous_medicine_20190905.pdf]
- 5) 土井松幸：レミマゾラム。日臨麻会誌。2014；4：860-6。

植木隆介