

薬剤紹介

塩酸デクスメドトミジン

公文啓二*

はじめに

塩酸デクスメドトミジン (dexmedetomidine hydrochloride, プレセデックス静注液®, 以下デクスメドトミジンとする)は, 選択的 α_2 agonist で主に青斑核に作用し鎮静と鎮痛作用を併せ持つ薬剤である¹⁾. デクスメドトミジンは, 呼吸抑制作用がなく挿管中, 抜管後も, 継続して使用することが可能である²⁾という極めて画期的な鎮静薬であり, わが国でも市販後2年以上経過し, 特に心臓血管

外科領域を中心に使用経験が積まれてきている.

デクスメドトミジンの薬理作用及び薬物動態学的性質

デクスメドトミジンはイミダゾール骨格を有するメドトミジンの活性右旋体(D体)であり(図1), 強力かつ選択性の高い中枢性 α_2 アドレナリン受容体作動薬である. ラットの大脳皮質における中枢性 α_1 , α_2 アドレナリン受容体に対する親和性は, α_2 :9.27, α_1 :6.16 であり, 本薬の α_2 アドレナリ

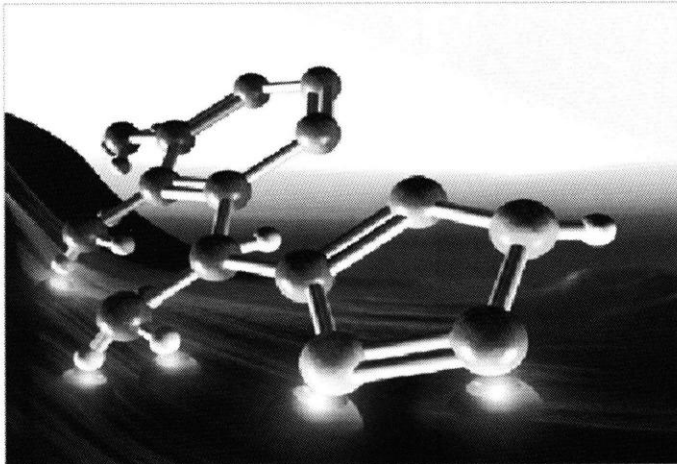


図1 デクスメドトミジンのシェーマ

ン受容体への親和性は α_1 受容体への親和性よりも約1300倍高く, クロニジンに比べてはるかに α_2 選択性が高い^{1,2)}. デクスメドトミジンは, ヒト α_2 アドレナリン受容体のサブタイプである α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} のそれぞれに対して親和性が高い. 表1にデクスメドトミジンの作用と作用部位を要約するが, 鎮静作用は脳内の青斑核に存在する中枢性シナプス

表1 デクスメドトミジンの作用と作用部位

鎮静作用:	青斑核および大脳皮質
鎮痛作用:	脊髄後角
血圧低下・徐脈:	孤束核, 延髄吻側外側部, 脊髄中間質外側核
血圧上昇:	血管平滑筋の末梢性シナプス後 α_{2B} 受容体
利尿作用:	腎臓に存在する α_2 受容体
唾液腺分泌抑制:	アセチルコリンの遊離抑制

*姫路聖マリア病院救急部長・副院長

前 α_2A 受容体、鎮痛作用は脊髄に分布する α_2A 受容体、抗不安作用は脳に分布する α_2C 受容体を介してそれぞれ発現すると考えられている¹⁾。

デクスメデトミジンには血圧及び心拍数低下作用が認められるが、これは孤束核に分布する中枢性 α_2A 受容体を介した作用であると考えられている。高濃度のデクスメデトミジンを急速に静脈内に投与することにより、末梢性 α_2B 受容体を介して血圧上昇作用を示すことも知られている。したがって、実際の臨床現場では、本薬の広範な薬理学的性質を十分理解して、調節投与することが重要であると考えられる。

デクスメデトミジン静脈内投与時の健康被験者における血漿中未変化体の消失半減期は2~3時間であり、投与開始24時間後までに投与放射能の約85%が尿中に排泄された。72時間後までに投与放射能の93.8%が尿中に、2.2%が糞中に排泄され、排泄は速やかである。尿中に未変化体のデクスメデトミジンは検出されない。デクスメデトミジンは脂溶性が高く、血液脳関門を通過し、速やかに脳内に分布する。

このような薬物動態学的性質により、デクスメデトミジン静脈内投与による鎮静作用の発現は速やかで、作用持続は短く遷延することがなく、静脈内への持続投与速度と血中濃度や鎮静効果の相関性が高い。したがって、投与速度の調節による鎮静レベルの調節が容易であり、呼吸抑制作用のないことと併せて集中治療における人工呼吸管理下及び抜管後の患者に適した鎮静薬といえる。

また、鎮静作用に加えて鎮痛作用を併せ持ち²⁾、麻薬性鎮痛薬の必要量を減らし、麻薬性鎮痛薬による呼吸抑制やその他の副作用を軽減する利点もある。

デクスメデトミジン投与の実際³⁾

承認を受けたデクスメデトミジンの効能・効果は、「集中管理下で管理し、早期抜管が可能な患者での人工呼吸中及び抜管後における鎮静」である。

本薬の使用は、他の鎮静薬と同じくICUやCCU、その他集中治療の行われる施設内で、集中治療に熟練した医師の管理下に限定されるが、適応対象は、人工呼吸管理下での患者の状態が安定しており、本薬投与から24時間以内に抜管可能な患者で

あれば術後患者に限らず、人工呼吸中から抜管後にかけて使用できる。

デクスメデトミジンの臨床適用にあたって、その初期負荷投与量や、維持投与速度は、疾患の種類、症状の程度などを考慮して、個々の患者に合わせて調節する必要がある。

添付文書では、成人には、デクスメデトミジンを $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、維持量として $0.2\sim 0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ の範囲で持続注入し(維持投与)、投与は24時間を超えないこととなっている。しかしながら、初期負荷時に高血圧症を併発するケースが多く、実際の臨床使用においては必ずしも初期負荷を行わず維持投与で開始するケースが多い。

副作用および留意事項³⁾

A. 高血圧

初期負荷投与中に、血漿中濃度が比較的高濃度になり、末梢性 α_2B 受容体刺激による血管収縮作用により一過性の血圧上昇が認められることがある。また、本薬は、いかなる場合であってもボーナス投与を行ってはいけない。急激な血漿中濃度の上昇により、高血圧等の循環動態の変動が認められる危険性が高い。高血圧発現時の処置として、初期負荷投与中は、血圧変動を厳重にモニターし、必要に応じて、初期負荷投与速度の減速または中止、あるいは降圧薬の静脈内投与、併用投与している血管作動薬を調節する等適切な処置を行う。

B. 低血圧

循環血液量が低下している患者、心血管系障害のある患者、特に重度の心機能障害のある患者、副交感神経が亢進している患者では低血圧が発現しやすい。これらの症例に対しては慎重に投与し急激な投与速度の変更は避ける。投与中は、バイタルサインの変動に注意して、血圧に対する観察及び対応を怠らない。また併用されている強心薬や血管作動薬の種類に注意を払い患者の全身状態を十分に観察しながら投与速度を調節する。循環血液量が低下している患者では、本薬投与開始前及び投与中に輸液負荷等を行う。

迷走神経が緊張状態にある患者では、体位変換時に一過性の反射様の血圧・心拍数の低下をきた

すことがあるので、急激な体位変換を避けるよう留意が必要である。

低血圧発現時には、本薬の減速または中止、輸液の増量、下肢の挙上、昇圧薬の使用等適切な処置を行う。

C. 徐脈

心血管系障害のある患者、特に重度の心機能障害のある患者、迷走神経緊張が亢進している患者、高度な脚ブロックを伴う患者では徐脈が発現しやすい。徐脈に対しては、アトロピンの投与、ペースメーカーの使用を考慮する。

副作用に関する性差および人種差⁴⁾

欧米での治験データおよび本邦におけるブリッジング研究データの副作用を性差も含めて比較検討した結果では、副作用の発現において特徴的な性差が認められた。また、その性差は欧米人と比較すると若干の相異すなわち人種差が認められた⁴⁾。すなわち、日本人において低血圧の発生は男性に多く女性では皆無であったが、逆に高血圧の発生は女性に多くみられた。欧米人においても低血圧の発生は男性に多く認められたが、女性においても男性よりは低率であったが約18%に認められ、また高血圧に関しては日本人と同様の性差が認められた。嘔気に関しては日本人および欧米人ともに女性に圧倒的高頻度で発生していた。徐脈に関しては人種差、性差はともに認められなかった。

日本人においては、Placebo群においても低血圧の頻度は男性に多く女性には認められなかったことから、術後人工呼吸中の鎮静による低血圧は男性に発生しやすい傾向にあると考えられる。デクスメデトミジンの血圧及び心拍数低下作用は、孤束核に分布する中枢性 α_2A 受容体を介した作用であると考えられている¹⁻³⁾。低血圧発生の性差の機序として、迷走神経や交感神経系の緊張と血管容量の性差が関与する可能性が考えられる。男性においては交感神経系の緊張が女性に較べ強くまた血管容量大きいため、鎮静に伴う交感神経系緊張解除による血管拡張による相対的な低容量状態からくる低血圧が発生しやすいのではないかと推定される。

一方、高血圧はデクスメデトミジンの高濃度負荷投与中に発生するものであり、末梢性 α_2B 受容

体を介しての血管収縮によるものであるが、女性においては末梢性 α_2B 受容体の感受性および末梢血管の収縮性が男性にくらべて女性の方が強いことが関与したと考えられる。

デクスメデトミジンの効果としての心拍低下作用に伴う徐脈の発生頻度は極めて低率であったが、これは対象例の多くが心臓手術後患者でありペーシングによって心拍数がコントロールされていたことによると考えられる。

嘔気の発生は日本人および欧米人ともに女性に高頻度で発生しており、その性差の機序は不明であるが、中枢性の α_2 アドレナリン受容体の感受性に性差が存在し関与していると推測される。

最近の使用状況

デクスメデトミジンの投与により、刺激が与えられなければ穏やかに眠っているように見えていても、刺激を与えると容易に覚醒し、指示に応じて速やかに反応する鎮静深度にすることができる。これは他の鎮静薬にはない本薬の特徴である。したがって、刺激に反応する点だけを見て鎮静不十分と判断して過量に投与することのないよう、注意が必要である。

呼吸抑制がなくかつ認知機能が維持された鎮静状態をつくることのできる本薬剤の特徴を生かした使用が行われており、使用症例の内訳も、ブリッジングスタディを行った当初は心臓血管外科症例が主体であったが食道癌、頸部手術、脳神経外科、救急領域、小児領域等々に拡張してきている。

心臓血管外科領域では呼吸筋疲弊の抑制、発作性心房細動の抑制などの副次的効果が得られることや、副作用とされている徐脈は好ましい効果と捉えられている。一方、副交感神経の緊張をもたらす薬剤であるため冠動脈スパズムを誘発する危険性が指摘されている。

譫妄に関しては、デクスメデトミジン投与下においても認知機能は維持されるため譫妄は引き起こさないが、興奮型の譫妄には効果は期待できない。しかし、他の鎮静薬との併用によって互いの欠点を補うとともに特徴を活かした適切な鎮静が得られることも知られてきた。

さらに、認知機能が維持されることは意思疎通をはかる必要性あるいは神経症状の確認を要する

際に極めて有用であることや家族との面会の際にも円滑なコミュニケーションがとれることなどが活用されてきている。

看護面でも過鎮静は一見楽なようだが種々の合併症を引き起こし逆に看護対応の必要性を増すことが指摘され、デクスメドミジンをを用いた鎮静によって抜管前後の管理が円滑に行えるようになっている。

また、使用経験豊富な施設では限定する疾患もなく小児、成人でもルチーンに活用されているようである。

見方を変えればデクスメドミジンをを用いた鎮

静を使いこなしている施設は集中治療に関する診療の質の高い施設と考えられる。

文 献

- 1) Coursin DB, Coursin DB, Maccioli GA: Dexmedetomidine. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 221-6.
- 2) Bradley C: Dexmedetomidine-a novel sedative for postoperative sedation. *Intensive Crit Care Nurs* 2000; 16: 328-9.
- 3) 公文啓二, 高橋成輔, 花岡一夫, ら: 塩酸デクスメドミジンの使用方法. *人工呼吸* 2004; 21: 29-37.
- 4) 公文啓二: 塩酸デクスメドミジンの性差. *循環制御* 2004; 25: 250-5.