

2008年5月23日

厚生労働省  
医薬食品局 安全対策課  
課長 殿

社団法人日本麻酔科学会  
理事長 並木 昭義

## 要 望 書

「アドレナリン含有局所麻酔剤」および「アドレナリン注射液」の添付文書記載変更について

謹啓

平素より本学会の活動についてご理解ご支援を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、本年1月、「アドレナリン含有局所麻酔剤」(キシロカイン注射液エピレナミン含有)の添付文書が当該会社からの申請を受け改訂され、「アドレナリン注射液」(ボスミン注)に準拠して「ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬」が従来の「併用注意」より「禁忌」となりました。これにより臨床現場では非常に大きな影響を受け、全身麻酔管理に混乱、支障をきたす事態が生じています。

「アドレナリン注射液」は、外科手術時、特に耳鼻科領域・形成外科領域の手術において、単独または局所麻酔薬に添加(含有を含む)され、手術時の局所出血の予防と治療、また局所麻酔薬の作用延長を目的に広く用いられています。これらの手術を全身麻酔下に行う場合、現在吸入麻酔薬としてはセボフルランあるいはイソフルランが主に使用されています。一般的に吸入麻酔薬は心筋のカテコラミン感受性を高めるといわれていますが、ハロタン>イソフルラン>セボフルランの順に高いとされ、現在我が国の臨床現場で汎用されているセボフルラン、イソフルランは重篤な不整脈の発生のリスクは大幅に低いとされています。また全身麻酔中は、心電図等のさまざまなモニタリングが行われ、手術中に発生する不整脈等の異常を速やかに発見し対応できる環境が整っています。

従来「アドレナリン注射液」の添付文書において、シクロプロパン、ハロタン及びトリクロルエチレン等のハロゲン含有吸入麻酔薬(現在ではシクロプロパン、トリクロルエチレンは発売中止に伴い削除)は、頻脈・心室細動の危険が増大するという理由で禁忌となっておりましたが、これは「セボフルラン、イソフルラン」等の安全性の高いハロゲン含有吸入麻酔薬が登場する以前に策定されたものであります。現に、1990年に発売された「セボフルラン、イソフルラン」の添付文書では、「アドレナリン注射液」は「併用注意」とされています(1998年再審査)。つまり現在セボフルラン、イソフルラン使用時にエピネフリン製剤を使用する場合、二通りの解釈(禁忌と併用注意)が存在することになります。

「アドレナリン含有局所麻酔剤」の添付文書の改訂を申請した当該会社からは、日本麻酔科学会からの指摘を受け医薬品医療器械総合機構へ再改訂の打診を行ったと報告を受けていますが、日本麻酔科学会におきましては、「アドレナリン含有局所麻酔剤」および「アドレナリン注射液」と「ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬」との併用について、「セボフルラン、イソフルラン」については「併用注意」として追記されることを強く要望いたします。

謹白

吸入麻酔薬による全身麻酔中の  
局所への血管収縮薬（エピネフリン）の使用状況  
ならびに偶発症発生に関する緊急アンケートの報告

—（社）日本麻酔科学会安全委員会医薬品適正評価ワーキンググループ，  
安全委員会，総務委員会報告—

白石 義人    森田 潔    中尾三和子  
上園 晶一    中馬理一郎    古家 仁



# 吸入麻酔薬による全身麻酔中の 局所への血管収縮薬 (エピネフリン) の使用状況 ならびに偶発症発生に関する緊急アンケートの報告

— (社) 日本麻酔科学会安全委員会医薬品適正評価ワーキンググループ,  
安全委員会, 総務委員会報告 —

白石 義人\*<sup>1</sup> 森田 潔\*<sup>2</sup> 中尾三和子\*<sup>3</sup>  
上園 晶一\*<sup>4</sup> 中馬理一郎\*<sup>5</sup> 古家 仁\*<sup>6</sup>

**キーワード**▶ エピネフリン, 吸入麻酔薬, 不整脈

## 要 旨

エピネフリン含有局麻薬をハロゲン含有吸入麻酔薬と併用することの安全性を確認するため, 日本麻酔科学会認定施設に対してアンケート調査〔前向き (平成 20 年 7 月 16 日より 1 カ月間), 後ろ向き (平成 19 年 1 月 1 日より 1 年間)] を実施した。結果として, 前向き調査では, 重篤な不整脈を発生した症例は 0 であった。後ろ向き調査では, 併用したエピネフリンが原因で生じたと思われる重篤な不整脈の発生はセボフルランおよびイソフルラン 0.003%, ハロタン 0% であった。エピネフリン含有局麻薬をハロゲン含有吸入麻酔薬と併用する場合, セボフルラン, イソフルランでは併用による重篤な副作用は生じないと結論づけることができる。

局所麻酔薬 (以下局麻薬) の添付文書が平成 20 年 1 月に改訂され, 局所麻酔薬にエピネフリン (アドレナリン) を添加した場合, ハロタンなどハロゲン含有吸入麻酔薬と併用することが従来 “併

用注意” であったのが, “禁忌” 扱いとなった。これはエピネフリンの添付文書との整合性を考えて行われた改訂であった。従来よりセボフルラン, イソフルラン, ハロタン麻酔下のイヌにおけるエピネフリン感受性については, ハロタン麻酔下では明らかな感受性の亢進が見られると報告<sup>1)</sup> されているが, セボフルラン, イソフルラン麻酔下では安全に使用されるとの報告<sup>2)3)</sup> が散見されている。

この添付文書が出るまで, わが国ではエピネフリン含有局麻薬をセボフルランやイソフルランと併用し, 大きな問題もなく麻酔が実施されてきたが, この添付文書が公表された結果, 現場では大きな混乱が生じてきた。

そこで, エピネフリン単独あるいはエピネフリン含有 (添加を含む) 局麻薬をハロタンなどのハロゲン含有吸入麻酔薬と併用することの安全性を確認するため, 社団法人日本麻酔科学会認定施設に対して緊急アンケート調査を実施したので, その結果をここに報告する。

## 1. 対象と方法

対象は, 日本麻酔科学会認定施設 1,108 施設に対して, アンケート調査を実施した。アンケート内容は, 以下のとおりである。

\*<sup>1</sup> 浜松医科大学医学部附属病院・手術部, 安全委員会医薬品適正評価ワーキンググループ長

\*<sup>2</sup> 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科麻酔蘇生学分野

\*<sup>3</sup> 県立広島病院麻酔・集中治療科

\*<sup>4</sup> 東京慈恵会医科大学麻酔科学教室

\*<sup>5</sup> 医療法人慈恵会新須磨病院麻酔科, 安全委員会委員長

\*<sup>6</sup> 奈良県立医科大学麻酔科学教室, 総務委員会委員長

2008 年 12 月 8 日受領: 2009 年 1 月 20 日掲載決定

表 1 吸入麻酔薬による全身麻酔中の局所への血管収縮薬（エピネフリン）の使用状況ならびに偶発症発生に関するアンケート結果〔前向き調査：平成 20 年（2008 年）7 月 16 日より同年 8 月 15 日まで〕

	症例数	割合 (%)
1. 全身麻酔症例数	87,814	
2-1. 吸入麻酔薬を使用した症例数	63,476	72.3
2-2. (2-1) の吸入麻酔薬の内訳<2-1. の症例数 63,476 に対する比率>		
① セボフルラン	61,980	97.6
② イソフルラン	1,392	2.2
③ ハロタン	2	0.003
④ その他	268	0.4
2-3. 局所にエピネフリンあるいはエピネフリン入りリドカインを併用した症例数	16,760	吸入麻酔薬 症例中の 26%
① セボフルラン	16,393	97.8
② イソフルラン	262	1.6
③ ハロタン	0	0.0
④ その他	105	0.6
3. 上記 (2-3) の症例中で併用したエピネフリンが原因で生じたと思われる不整脈		
3-1. 偶発症調査に報告すべき症例数 (重篤な不整脈 Vi, VT, 心停止など) <おのおの 2-3. の ①~④ に対する比率>		
① セボフルラン	0	0
② イソフルラン	0	0
③ ハロタン	0	—
④ その他	0	0
3-2. 抗不整脈薬投与などの処置を要した症例数 (3-1. の症例は除く) <おのおの 2-3. の ①~④ に対する比率>		
① セボフルラン	43	0.3
② イソフルラン	3	1.1
③ ハロタン	0	—
④ その他	0	0
3-3. 何も処置せず経過観察のみの症例数<おのおの 2-3. の ①~④ に対する比率>		
① セボフルラン	701	4.3
② イソフルラン	10	3.8
③ ハロタン	0	—
④ その他	25	23.8

1) 前向き調査

対象：平成 20 年（2008 年）7 月 16 日より同年 8 月 15 日までの 1 カ月間の症例

(1) 全身麻酔症例数

(2) 吸入麻酔薬を使用した症例数，および吸入麻酔薬の内訳

(3) 上記のうち局所にエピネフリンあるいはエピネフリン入りリドカインを併用した症例数，お

よびその中で下記に該当する症例数

① 偶発症調査に報告すべき，あるいはした重篤な不整脈〔心室細動 (Vi)，心室性頻脈 (VT)，心停止など〕の症例

② 抗不整脈薬投与などの処置を要した症例

③ 何も処置せず経過観察のみの症例

2) 後ろ向き調査

対象：平成 19 年（2007 年）1 月 1 日より同年

表 2 吸入麻酔薬による全身麻酔中の局所への血管収縮薬（エピネフリン）の使用状況ならびに偶発症発生に関するアンケート結果〔後ろ向き調査：平成 19 年（2007 年）1 月 1 日より同年 12 月 31 日まで〕

	症例数	割合 (%)
1. 全身麻酔症例数	905,119	
2-1. 吸入麻酔薬を使用した症例数	673,512	74.4
2-2. (2-1.) の吸入麻酔薬の内訳<2-1. の症例数 673,512 に対する比率>		
① セボフルランおよびイソフルラン	662,944	98.4
② ハロタン	906	0.1
③ その他	4,164	0.6
④ 不明	5,498	0.8
2-3. (2-1.) の中で局所にエピネフリンあるいはエピネフリン入りリドカインを併用した（と考えられる）症例数	170,389	吸入麻酔薬 症例中の 25%
① セボフルランおよびイソフルラン	169,482	99.5
② ハロタン	10	0.006
③ その他	897	0.5
3-1. 上記 (2-3.) の中で偶発症調査に報告すべき、あるいはした重篤な不整脈（Vf, VT, 心停止など）の症例数<おのおの 2-3. の ① から ③ に対する比率>	48	0.028
① セボフルランおよびイソフルラン	0	0
② ハロタン	0	0
③ その他		
3-2. 上記 (3-1.) の中で併用したエピネフリンが原因で生じたと思われる重篤な不整脈の症例数<おのおの 2-3. の ① から ③ に対する比率>	2	0.001
① セボフルランおよびイソフルラン	0	0
② ハロタン	0	0
③ その他		

12 月 31 日までの 1 年間の症例

(1) 全身麻酔症例数

(2) 吸入麻酔薬を使用した症例数、および吸入麻酔薬の内訳

(3) 上記のうち局所にエピネフリンあるいはエピネフリン入りリドカインを併用した（と考えられる）症例数、およびその中で下記に該当する症例数

① 偶発症調査に報告すべき、あるいはした重篤な不整脈（Vf, VT, 心停止など）の症例

② 併用したエピネフリンが原因で生じたと思われる重篤な不整脈の症例。

2. 結 果

アンケートは 1108 施設に送付し、そのうち 583 施設から回答があった（回収率：52.62%）。

1) 前向き調査（表 1）

全身麻酔症例数は 87,814 症例で、そのうち吸入麻酔薬を使用した症例数は 63,476 症例（72.3%）であった。吸入麻酔薬の内訳は、セボフルラン 97.6%、イソフルラン 2.2%、ハロタン 0.003%、その他 0.4%であった。

局所にエピネフリンあるいはエピネフリン入りリドカインを併用した症例数は 16,760 症例（吸入麻酔薬症例中の 26%）で、セボフルラン 97.8%、イソフルラン 1.6%、ハロタン 0%、その他 0.6%であった。

併用したエピネフリンが原因で生じたと思われる不整脈について、偶発症調査に報告すべき症例数（重篤な不整脈 Vf, VT, 心停止など）は、セボフルラン、イソフルラン、ハロタン、その他とも症例は 0 であった。

また、抗不整脈薬投与などの処置を要した症例

表 3 日本麻酔科学会麻酔関連偶発症例調査 2005 より麻酔法別偶発症発生数

1. 麻酔法別偶発症発生数			
麻酔法	心停止	高度不整脈	症例数
a. 全麻 (吸入麻酔)	218	77	504,230
b. 全麻 (全静脈麻酔)	106	23	74,937
c. 全麻 (吸入麻酔+硬脊麻酔)	64	53	227,172
d. 全麻 (全静脈麻酔+硬脊麻酔)	18	7	73,952
			880,291
e. 脊髄くも膜下・硬膜外併用麻酔	4	2	40,594
f. 硬膜外麻酔	1	1	12,380
g. 脊髄くも膜下麻酔	16	16	106,225
h. 伝達麻酔	1	0	3,006
i. その他	20	0	8,749
合計	448	179	1,051,245
2. 麻酔法別偶発症発生率 (対 10 万症例)			
麻酔法	心停止	高度不整脈	
a. 全麻 (吸入麻酔)	43.2	15.3	
b. 全麻 (全静脈麻酔)	141.5	30.7	
c. 全麻 (吸入麻酔+硬脊麻酔)	28.2	23.3	
d. 全麻 (全静脈麻酔+硬脊麻酔)	24.3	9.5	
e. 脊髄くも膜下・硬膜外併用麻酔	9.9	4.9	
f. 硬膜外麻酔	8.1	8.1	
g. 脊髄くも膜下麻酔	15.1	15.1	
h. 伝達麻酔	33.3	0	
i. その他	228.6	0	
合計	42.6	17	

数は、セボフルラン 0.3%，イソフルラン 1.1%，ハロタン 0%，その他 0%であった。

何も処置せず経過観察のみの症例数は、セボフルラン 4.3%，イソフルラン 3.8%，ハロタン 0%，その他 23.8%であった。

## 2) 後ろ向き調査 (表 2)

全身麻酔症例数は 905,119 症例，そのうち吸入麻酔薬を使用した症例数は 673,512 症例 (74.4%)であった。その内の吸入麻酔薬の内訳は、セボフルランおよびイソフルラン 98.4%，ハロタン 0.1%，その他 0.6%，不明 0.8%であった。

局所にエピネフリンあるいはエピネフリン入りリドカインを併用した (と考えられる) 症例数は 170,389 症例 (吸入麻酔薬症例中の 25%) で、セボフルランおよびイソフルラン 99.5%，ハロタン 0.006%，その他 0.5%であった。

以上の症例の中で、偶発症調査に報告すべき、あるいは報告した重篤な不整脈 (Vi, VT, 心停止など) の症例数は、セボフルランおよびイソフルラン 0.028%，ハロタン 0%，その他 0%であった。その中で併用したエピネフリンが原因で生じたと思われる重篤な不整脈の症例数は、セボフルランおよびイソフルラン 0.001%，ハロタン 0%，その他 0%であった。

## 3. 考 察

日本麻酔科学会では、麻酔科認定病院の麻酔科が管理した症例を対象として、1992 年より十余年にわたって、年次別に“原因の如何を問わず、麻酔がかかっている状況下で生命危機状態となった症例”を調査している。この症例を学会では“麻酔関連偶発症例”と呼び、麻酔中に患者の生命が

表 4 偶発症例調査 2005 とアンケート結果の比較 (高度不整脈および心停止発生率 (対 10 万症例))

		心停止	高度不整脈	心停止+高度不整脈	症例数
偶発症例調査 2005	吸入麻酔法*1	39	18	57	731,402
	全静脈麻酔法*2	83	20	103	148,889
	全麻酔科管理症例	43	17	60	1,051,245
アンケート	前向き調査*3	0	0	0	16,393
	後ろ向き調査*4			28	169,482
	後ろ向き調査*5	0	1.2	1.2	169,482

\*1: 表 3 の a.+c. (下記補足説明あり)

\*2: 表 3 の b.+d. (下記補足説明あり)

\*3: 併用したエピネフリンが原因で生じたと思われる重篤な不整脈 (表 1:3-1.)

\*4: 重篤な不整脈 (心停止を含む) (表 2:3-1.)

\*5: 併用したエピネフリンが原因で生じたと思われる重篤な不整脈 (表 2:3-2.)

<補 足>

日本麻酔科学会の偶発症例調査では麻酔法を表 3 に示すように 9 種類 (a から i まで) に分類しているが、うち全身麻酔は a, b, c, d の 4 種類である。吸入麻酔法は a と c が、全静脈麻酔法は b と d がそれぞれ相当する。

したがって、偶発症例調査 2005 とアンケート結果の比較における吸入麻酔法の偶発症例には、a と c の合計、全静脈麻酔法の偶発症例には、b と d の合計の数字が示されている。

危機的状態に曝された症例そのものを検証し、結果的に何が原因であったのかを特定したうえで、再発防止策やガイドラインなどの作成に役立てている。その調査の中で、“高度低血圧”“高度低酸素血症”“高度不整脈”とは“心停止を覚悟した”あるいは“意識障害、心筋障害等の後遺症を覚悟した”転帰予測のつかない低血圧、低酸素症、不整脈とし、“その他の危機的偶発症”はこれに準じた危機的偶発症と定義して報告を集めている<sup>4)</sup>。

今回のアンケート調査を 2005 年度偶発症例調査結果と比較して検討した。

表 3 は、2005 年度麻酔法別偶発症の中での高度不整脈発生数である。対 10 万症例あたりの割合では、高度不整脈を呈した症例は、吸入麻酔薬単独の全身麻酔では 15.3、静脈麻酔単独の全身麻酔では 30.7、吸入麻酔薬と硬脊麻酔併用の全身麻酔では 23.3 であった。今回のアンケート調査と比較するために、吸入麻酔法全体で見ると、高度不整脈 18/10 万症例、心停止+高度不整脈 57/10 万症例であった。

しかし、今回のアンケート結果によると、併用したエピネフリンが原因で生じたと思われる重篤

な不整脈の発生数は、前向き調査では 0 と発生がなく、また後ろ向き調査では対 10 万症例あたり 1.2 と非常に少数であった (表 4)。

文献的にはハロタンとエピネフリンの併用で不整脈発生の報告<sup>5)6)</sup>が見られるが、同じハロゲン含有吸入麻酔薬であるセボフルラン、イソフルランとエピネフリンの併用は、今回の調査でも重篤な副作用は生じておらず、可能性として不整脈の発生に注意する必要があるが、一般に臨床で使用する場合は併用による重篤な副作用は生じないと結論づけることができる。

引用文献

- 1) Takada K, Sumikawa K, Kamibayashi T, Hayashi Y, Yamatodani A, Kawabata K, et al. Comparative efficacy of antiarrhythmic agents in preventing halothane-epinephrine arrhythmias in rats. *Anesthesiology* 1993 ; 79 : 563-70.
- 2) Navarro R, Weiskopf RB, Moore MA, Lockhart S, Eger EI 2nd, Koblin D, et al. Humans anesthetized with sevoflurane or isoflurane have similar arrhythmic response to epinephrine. *Anesthesiol-*

ogy 1994 ; 80 : 545-9.

- 3) 岩崎創史, 山蔭道明, 西川幸喜, 陳 向東, 並木昭義. 術中心停止症例の検討—当院における 1980 年代と 90 年代の変遷—. 麻酔 2001 ; 50 : 136-43.
- 4) 入田和男, 津崎晃一, 讃岐美智義, 澤 智博, 中塚秀輝, 榎田浩史ほか. 危機的偶発症発生率に低下傾向 : 危機的偶発症に関する麻酔関連偶発症例調査 2005 の速報と最近 5 年間の推移— (社) 日本麻酔科学会安全委員会偶発症例調査ワーキンググループ報告—. 麻酔 2007 ; 12 : 1433-46.
- 5) Johnston RR, Eger EI II, Wilson C. A comparative interaction of epinephrine with enflurane, isoflurane, and halothane in man. *Anesth Analg* 1976 ; 55 : 709-12.
- 6) Rodrigo MRC, Moles TM, Lee PK. Comparison of the incidence and nature of cardiac arrhythmias occurring during isoflurane or halothane anesthesia. *Br J Anaesth* 1986 ; 58 : 394-400.

#### ABSTRACT

The Incidences of Critical Arrhythmia Related to Epinephrine under Halogenated Inhalational Anesthesia—Report of the Subcommittee on Drugs, Committee on Patient Safety and Risk Management, and Committee on Administrative Affairs Japanese Society of Anesthesiologists—

Yoshito SHIRAISHI<sup>\*1</sup>, Kiyoshi MORITA<sup>\*2</sup>,  
Miwako NAKAO<sup>\*3</sup>, Shoichi UEZONO<sup>\*4</sup>,  
Riichiro CHUMA<sup>\*5</sup>, Hitoshi FURUYA<sup>\*6</sup>

<sup>\*1</sup>*Surgical Operation Center, Hamamatsu University Hospital, Hamamatsu 431-3192*

<sup>\*2</sup>*Department of Anesthesiology and Resuscitology, Okayama University Graduate School of Medicine, Okayama 700-8558*

<sup>\*3</sup>*Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Hiroshima Prefectural Hospital, Hiroshima 734-8530*

<sup>\*4</sup>*Department of Anesthesiology, The Jikei University School of Medicine, Tokyo 105-8461*

<sup>\*5</sup>*Department of Anesthesiology, Shinsuma General Hospital, Suma 654-0047*

<sup>\*6</sup>*Department of Anesthesiology, Nara Medical University, Kashihara 634-8521*

The incidences of intra-operative critical arrhythmia related to epinephrine under halogenated inhalational anesthesia were analysed according to questionnaire to 1108 JSA (Japanese Society of Anesthesiologists) Certified Training Hospital. The survey details included prospective (from July 16th, 2008 to Aug 15th, 2008) and retrospective (from Jan 1st, 2007 to Dec 31st, 2007) incidences of critical arrhythmia due to epinephrine under halogenated inhalational anesthesia. Among the 1108 institutions, effective responses were obtained from 583 institutions. A total of 1.2 case per 100,000 cases of critical arrhythmia were recorded in the retrospective study, and no case was recorded in the prospective study.

The use of epinephrine under halogenated inhalational anesthesia was safe, but careful use is recommended.

**key words** : epinephrine, inhalational anesthetics, arrhythmia