

薬剤紹介

プロポフォール

新宮 興* 村川 雅洋*
友田 幸一* 森 健次郎*

プロポフォール (Diprivan) は、英国 ICI 社で開発された静脈麻酔薬であり、その特徴は作用発現時間および持続時間が短いことである。欧米ではすでに市販されているが、本邦では現在臨床試験Ⅲ相を実施している段階である。これまで、大きな問題となる副作用は報告されておらず、今後本邦でも広く使用される可能性を有している。本稿では、プロポフォールに関するこれまでの報告を概説する^{36, 79, 117, 143}。

1. 製 剤

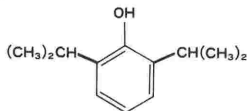
化学構造 (2,6-diisopropylphenol 分子量178) を図1に示す。水への溶解度が低いため、大豆油、グリセリン、精製卵りん脂質の水性乳濁液を溶媒とした薬剤にしてある (含有量は 10 mg/ml である)。血中もしくは血清濃度の測定には高速液体

Chemical and physical properties

Chemical name: 2,6-diisopropylphenol

Approved name: propofol

Structural formula:



Solubility: virtually insoluble in water at room temperatures.

Physical form: A colourless to pale straw coloured liquid at room temperature.

図1 プロポフォールの化学構造

クロマトグラフが用いられている¹⁰⁵。

2. 中枢神経作用

就眠作用の力価は動物実験では thiopental の 1.8倍 (重量比) と報告されている⁴⁶。臨床での麻酔導入用量は一般には 2-2.5 mg/kg である。老人および鎮静薬を前投薬で投与された患者では、就眠量は減少する。就眠量以下の投与量では、多弁傾向が認められる。作用発現時間および持続時間は短い。健康成人男子に 4 mg/秒 の速度で 2-2.5 mg/kg を静脈投与したときの導入時間は40-90秒であり、麻酔時間は7-8分、覚醒時の血中濃度は平均 1.07 μg/ml であった¹²²。thiopental との比較動物実験では、就眠発現時間、就眠時間は同一であっても、協調運動の回復は本薬のほうが早い⁴⁶。また、臨床でも術後の悪心、頭重感などは thiopental よりも少ない¹²⁶。これらは thiopental よりも代謝・排泄が速く、残存効果が少ないためと考えられる。脳波へ及ぼす作用は thiopental と類似しており、血中濃度の増加にしたがい、速波、高振幅徐波、burst suppression、平坦脳波へと変化する¹³⁵。脳電気活動は thiopental と同様、用量依存性に抑制される¹³⁵。脳波および脳電気活動抑制作用の力価は重量比で thiopental の約2倍であった¹³⁵。脳酸素消費量、脳血流、および頭蓋内圧もバルビツレイト同様に低下する^{40, 59, 60, 102, 104, 107, 109, 138}。痙攣誘発作用があるか否かについては議論がある。これまで本薬投与により、痙攣様体動があったとする報告^{15, 35, 61, 63, 65, 69, 81, 121, 140, 144}はあるが、脳波で痙攣誘発作用を確認した報告はない。抗痙攣作用についても議論がある^{38, 46, 86, 108, 124, 145}が、筆者らのラットにおける電撃およびペンチレンテトラゾール

*京都大学医学部附属病院救急部麻酔科

誘発痙攣を用いた研究では, thiopental 同様強い抗痙攣作用を有する¹³⁴). 痙攣誘発モデルの違いによってその力価が異なる可能性があると考えられる. 鎮痛作用に関しては, thiopental では抗鎮痛作用が報告されているのに対し, 本薬では鎮痛作用も抗鎮痛作用もないと考えられている¹²). 静脈麻酔薬で受容体との関連で作用機構が判明しているのは, パルビツレイトとパルビツレイト受容体, ケタミンと NMDA 受容体であるが, 本薬に関しては GABA の作用を増強する^{26, 27, 29, 56}) ことは知られているが, いずれかの受容体と特異的に結合して作用を発現するとする報告はない. 吸入麻酔薬と同様, 二重脂質膜に非特異的に作用し組み込まれた Na チャンネルへ影響を及ぼすと考えられている⁴⁴).

3. 循環系作用

血圧低下作用があり, その程度は thiopental よりも強い^{18, 20, 21, 48, 52, 53, 96, 103}). 心拍出量に及ぼす作用に関しては, 維持^{18, 47, 103, 129, 139}), 減少^{21, 96}) と報告者によって異なる. 血圧の低下は後負荷^{18, 96}) および前負荷⁵⁰) の減少が主たる原因であるとされているが, さらに心収縮力の抑制^{14, 25, 84, 115, 131}) も関与していると考えられる. 血管抵抗の減少は, 本薬のイヌ摘出動脈への直接作用が収縮作用である⁶²) ことを考慮すれば, 交感神経活動の減少が主原因であると考えられる. 他方, 摘出血管に対し拡張作用があり, 低用量では動脈よりも静脈を拡張する結果を示した報告⁶) もある. 本薬により交感神経活動は減少する⁷). 心収縮力抑制は, 心筋への Ca イオン流入の減少によると報告されている¹¹⁵). 心拍数に及ぼす作用も報告者によって, 減少^{4, 133}), 増加^{21, 129}) と異なるが, 血圧低下に伴う増加が見られないとする報告^{8, 18, 31, 83}) が多い. 圧受容体反射へ及ぼす作用は, 抑制¹¹⁴) の報告と, 動脈圧に対する感受性は変化しないが, 圧設定を変化させる³¹) 報告がある. 心臓の刺激伝導系への抑制作用^{13, 28}) も考えられるが, モルモットの摘出標本では, 臨床使用量よりも高濃度においてのみ洞結節, 心房伝導系を抑制する作用がある¹³). 心筋酸素消費量および冠血流を減少する^{80, 129}). 心筋虚血を示す心電図所見はなかったとする報告^{103, 139}) が多いが, 冠動脈狭窄を有する患者で冠静脈洞の乳酸が12名中2名で増

加したとする報告¹²⁹) がある. hypoxic pulmonary vasoconstriction に対する作用はないと報告されている.

4. 呼吸系

呼吸抑制は強く, 麻酔導入に用いた場合, 意識消失と共に30秒以上持続する無呼吸をきたす頻度は13%から83%の報告^{49, 51, 54, 106, 132}) がある. 炭酸ガスに対する呼吸反応を抑制する⁵¹) のは他の麻酔薬と同様である. しかし, 用量を増大しても抑制の増大は認められない⁵¹). 一定量の陽圧換気をしている場合に, 気道内圧の上昇は認められず⁴⁶), 安静時気管支平滑筋緊張にも影響をもたらさない⁴⁷) と報告されている. したがって気管支喘息を有する患者にも使用可能である.

5. その他

筋弛緩薬との相互作用に関しては, 当初の製剤は非脱分極性筋弛緩薬の作用を増強する^{42, 112}) と報告されたが, その後の研究^{32, 101}) では作用はないとされている. 悪性高熱症を誘発する作用はない^{16, 33, 88, 111}). パルビツレイトはポルフィリアの間欠型には絶対禁忌であるが, 本薬をポルフィリアの患者の麻酔に使用しても問題がないとされている^{30, 68, 91, 92, 93, 94, 141}). etomidate は副腎皮質におけるステロイド産生酵素を阻害する作用を有することが知られ, 集中治療における鎮静目的の使用による死亡率が高いことが問題となった^{41, 82}). モルモットの副腎細胞を用いて, ACTH 投与に対するコルチゾール産生への作用を thiopental, etomidate および本薬間で比較すると, いずれの麻酔薬も産生を抑制するが, コルチゾール分泌抑制は etomidate に比して thiopental および本薬は少ない^{77, 78}). 分泌抑制の機構は, 本薬は ACTH 結合と pregnenolone 産生との間の過程を抑制するのに対し, etomidate および thiopental はコルチゾール産生の最終過程である 11 beta-hydroxylase による加水分解反応を阻害する^{77, 78}). ウシの副腎皮質細胞を用いた研究⁷³) においても etomidate は強力な, thiopental は弱いコルチゾール産生抑制を示したが, 本薬は産生抑制を示さなかった. 臨床研究^{2, 43, 57, 72, 98}) では合成 ACTH 刺激テストに反応して血中コルチゾールは増加しており, 臨床使用量では問題とならないと考えられ

る。肝、腎への副作用もない^{113,127)}と報告されている。アレルギー反応に関しては、以前の製剤は Cremophor を溶媒としており、アナフィラクトイド反応をきたした症例が報告された^{11,19,39)}が、溶媒を脂肪乳濁液に変更した現在の製剤ではヒスタミン、免疫グロブリン、補体 C3 の上昇は認められていない³⁴⁾。注入時血管痛の頻度は thiopental よりも高い^{90,95,100,127,137)}。血管痛はおこすが、静脈炎や血栓形成はおこさないとされている^{17,64,89,127)}。

6. 薬物動態^{22,23,24,71,74,119)}

本薬の特徴の一つはその作用発現が早く、持続時間が短く、蓄積効果が少ないという薬物動態にある。表1に筆者らが健康男子で1回静脈内投与による血中濃度の時間経過から分析した結果¹²²⁾と、thiopental の文献⁶⁶⁾からの結果を比較して示す。thiopental と同様作用発現は早く、静脈 bolus 投与により腕-脳循環時間で就眠する。ヒトにおける血液-脳平衡半減期は2.9分と報告されている。1回投与による血中濃度の時間変化は3 compartment model による解析が合致し、本薬の分布する組織は血流の多い組織と血流の少ない組織(脂肪組織)の大きく2種の組織からなると考えられる。1回静脈内投与後、血中濃度は組織への分布によって急速に低下する。最初の分布相の半減期 ($T_{1/2\alpha}$) は1.8-4.7分と報告されている。血清蛋白との結合は97-98%とされ¹¹⁹⁾、thiopental の77-88%⁶⁶⁾よりも高い。中心分布区画の容量 (V_1) は26 L、steady state の分布容量 (V_{dss}) は317 L と thiopental よりも大きく、脂質溶解度が高いことを示していると思われる。代謝は肝臓での抱合を受ける。14Cでラベルした本薬を健康人に投与した結果¹²³⁾では、尿中排泄が88%で便中排泄が2%以下であった。尿中排泄の0.3%以下が未変化物であり、残りはグルクロン酸抱合、硫酸抱合を受けたものであった。代謝物

は麻酔作用を有しないと報告されている。本薬の代謝は速やかであり、ラベルされた本薬を投与したときの血中放射活性中未変化の本薬の割合は、2分後が94%、10分後は39%、60分後には14%に減少した。全身クリアランスは1.62 L/分と肝血流よりも多く、肝臓以外の組織が血中からの排泄に関与していると考えられている。薬物動態に影響する因子には、年齢、肝機能、腎機能、血清蛋白量、併用薬物などが考えられる。高齢者では、分布容量が減少しており、代謝に主として関与する肝血流が低下しているため、若年者に比して血中濃度はより高値となり、クリアランスは低値となる。肝機能および腎機能の作用が低下すれば当然代謝および排泄に影響すると考えられるが、これまでの報告^{97,118,119)}では肝および腎機能低下が有意な薬物動態への影響を及ぼさなかったとする結果が多い。併用薬の中で、ハロセンおよびフェンタニルはいずれも本薬の分布区画容量を減少し、排泄速度を上昇させる²²⁾。ICUにおける鎮静に使用する場合など長期の持続投与後の血中濃度^{3,5,23)}は、投与中止後初期の減衰は短時間投与時と変化がないが、血流の少ない脂肪組織などへの蓄積を無視することができなくなるため、排泄相の半減期が延長する。

7. 臨床使用

(1) 麻酔導入：成人の標準的の就眠量は2-2.5 mg/kg である。この量は、幼児では増大¹⁴²⁾、高齢者および前投薬によって減少する。過剰投与を避けるため、一般には患者の応答が消失するまで titration を行いながら投与することが勧められる。導入時の副作用に、血管痛、体動、低血圧、無呼吸がある。血管痛の原因は判明していないが、頻度を減少させるための方法としては、より太い血管を使用する(手背静脈は避ける)、注入速度を遅くする、注入前もしくは同時に局所麻酔薬(lidocaine)を注入部へ投与するなどが挙げられて

表1 propofol と thiopental の pharmacokinetics の比較

	$T_{1/2\alpha}$ (min)	$T_{1/2\beta}$ (min)	$T_{1/2\gamma}$ (min)	V_1 (L)	V_{dss} (L)	Cl (L/min)
propofol*	2.6	51	484	26	317	1.62
thiopental**	2.3	51	660	10	160	0.23

* 文献122より, ** 文献66より

いる。低血圧は、主として血管拡張作用に起因すると考えられ、高齢者および血管内容量の減少している患者に起こりやすい。輸液負荷によって対処できるが、時に血管収縮薬を必要とする症例もある。注入速度を緩徐にすることによって低血圧の頻度を減少させることができる^{37,130}。無呼吸は本薬に特有の副作用ではなく、意識消失に伴う気道閉塞と、呼吸中枢抑制によるものである。しかし、気道を確保した状態においても30秒以上持続する無呼吸の頻度は thiopental よりも高い。無呼吸の頻度も緩徐投与によって減少させることができる。麻酔導入後、非脱分極性筋弛緩薬を使用して気管内挿管する場合には、十分な筋弛緩が得られる前に麻酔深度が浅くなることもあり、追加投与を必要とする症例がある。気管内挿管に伴う血圧上昇の程度は thiopental よりも少ない^{58,103}。

(2) 麻酔維持：本薬は蓄積効果が少ないため、間欠投与もしくは持続投与により麻酔維持に使用しても覚醒は速やかである。本薬には鎮痛作用がないため、鎮痛薬を併用する必要がある。本薬により意識消失を、麻薬性鎮痛薬（フェンタニルもしくはアルフェンタニル）により鎮痛を、そして筋弛緩薬（ベクロニウム）により筋弛緩を得れば、笑気を初めとする吸入麻酔薬を使用しない完全静脈麻酔 (total intravenous anesthesia)⁷⁰ を施行することができる。麻酔維持に必要な本薬の血中濃度に関しては、麻酔からの覚醒時の血中濃度が 0.7-1.7 $\mu\text{g/ml}$ である^{5,45,76,116,122} ことと、手術中に覚醒をおこさない、手術操作に対する生体反応（血圧、心拍数など）を抑制することを考慮すればさらに高濃度 (2.5-5 $\mu\text{g/ml}$) を維持する必要がある^{1,116,120,125,128,136}。吸入麻酔薬と異なり、手術室において本薬の血中濃度を即時に測定することが不可能である現在では、薬物動態を考慮して投与方法および投与量を決定する必要がある。薬物動態に影響する因子（体重、時間）を入力して望みの血中濃度を維持するための持続投与量を computer を用いて simulation する試みもなされている。しかし、この場合には出血量、輸液量、蛋白量、肝血流、腎血流などは因子に入っておらず、血中濃度の simulation であって、麻酔深度の simulation ではないため実際の臨床に使用するにはまだ不十分である。血中濃度を測定せずに麻酔レベルを推測する方法として最近注目されている

のは、聴性誘発電位の中潜時反応である⁹⁹。短潜時誘発電位は麻酔薬の影響を受けないことがよく知られているが、中潜時誘発電位は麻酔薬によって潜時が延長し、振幅が減少する。この事実を麻酔深度モニターとして用いるものである。

(3) 局所麻酔における鎮静：脊椎麻酔、硬膜外麻酔、神経ブロックなどにおける鎮静にも本薬を用いることができる。しかし、舌根沈下や呼吸抑制に充分対応できる状況で使用すべきである。鎮痛作用がないため局所麻酔が不十分で、投与量が少ない場合には興奮、体動、多弁傾向をきたすことがあるのも他の就眠量以下の麻酔薬と同様であり、その投与には注意が必要である。

(4) ICU における鎮静：人工呼吸器を装着している患者に鎮静の目的で本薬を投与する。midazolam に比して投薬中止後の覚醒が速やかであり、人工呼吸器からの離脱、気管内チューブ抜管をより早期に行うことができる^{2,55,87}。また、頭蓋内圧低下作用があるため、頭部外傷や脳神経手術後の鎮静薬としても有益である⁴⁰。投与量は 1.0-3.0 mg/kg/時 であり、理想的な鎮静の程度は刺激しなければ就眠しているが、刺激により開眼するレベルである。投与量の変化により容易に意識レベルを調節できる。さらに最近、夜間は就眠させ、昼間は覚醒させる鎮静法も試みられている。ICU における鎮静では数日から数週間にわたって本薬を投与する症例があるため、長期投与の影響が問題となる。数日間の ICU 鎮静に本薬を用いた後の血中濃度の減衰曲線から計算すると終末相の半減期は延長するが、覚醒をもたらす早期の減衰は投与期間の影響を受けない。稀に本薬投与中に尿の脱色 (green urine) がおこったとの報告^{5,9,67,75} がある。これまでその原因は判明しておらず、腎機能は障害されていなかったと報告されている。長期にわたって投与しても鎮静に必要な投与量は一般に変化せず、覚醒時の血中濃度も投与期間に影響されないことは、本薬に対する耐性が形成されないことを示しているが、最近、次第に鎮静に必要な投与量が増加するという耐性形成の報告¹⁰ が出始めている。本薬の溶媒は脂質乳濁液（本邦で使用している10%脂肪製剤）であり、本薬の投与は脂肪製剤を投与することとなる。脂肪製剤の投与が禁忌である患者に用いることができないのは当然であるが、長期の使用によ

って脂肪過負荷症候群 (fat overload syndrome) が発生する危険性を有している。特に耐性が形成されて大量投与を必要とする患者で問題となる⁸⁵⁾。血清トリグリセライドが 4 mmol/L 以下であることを検査する必要がある⁸⁵⁾。3 mg/kg/時で本薬を投与すると、体重 50 kg の患者では 15 ml/時 の投与となる。この量自体は問題とならないが、他の必要な輸液量を計算するときに容量負荷として考慮する必要がある。栄養面では、本薬は約 0.1 g/ml の脂質を含んでおり 1.1 kcal/ml のエネルギーがある。したがって上記投与量では、396 kcal/日 のエネルギー補給となる。

結 語

これまでの吸入麻酔薬を中心とした麻酔法は高い麻酔深度調節性という利点を有するため、吸入麻酔法から完全静脈麻酔法に切り替わることはないと思われる。しかし、心臓大血管手術の麻酔に大量麻酔を用いた麻酔が一般化したように、完全静脈麻酔法もその使用薬物によっては一般化すると思われる。本薬は吸入麻酔薬に匹敵する高い麻酔深度調節性を有しているため、完全静脈麻酔法の第一候補である。ICU における鎮静薬としても、期待されている薬物である。今後、さらにその臨床的使用法および薬理学の研究が進展し、安全かつ有効に使用されることが望まれる。

文 献

- 1) Adam, H. K., Kay, B., Douglas, E. J.: Blood disopropofol levels in anaesthetised patients. *Anaesthesia* 37:536-540, 1982.
- 2) Aitkenhead, A. R., Pepperman, M. L., Willatts, S., Coates, P. D., Bodenham, A. R., Collins, C. H., Smith, M. B., Ledingham, I. McA., Wallace, P. G. M.: Comparison of propofol and midazolam for sedation in critically ill patients. *Lancet* 2: 704-709, 1989.
- 3) Albanese, J., Martin, C., Lacarelle, B., Saux, P., Durand, A., Gouin, F.: Pharmacokinetics of long-term propofol infusion used for sedation in ICU patients. *Anesthesiology* 73:214-217, 1990.
- 4) Baraka, A.: Severe bradycardia following propofol-suxamethonium sequence. *Br J Anaesth* 61:482-483, 1988.
- 5) Beller, J. P., Pottecher, T., Lugnier, A., Mangin, P., Otteni, J. C.: Prolonged sedation with propofol in ICU patients: Recovery and blood concentration changes during periodic interruptions in infusion. *Br J Anaesth* 61:583-588, 1988.
- 6) Bentley, G. N., Gent, J. P., Goodchild, C. S.: Vascular effects of propofol: smooth muscle relaxation in isolated veins and arteries. *J Pharm Pharmacol* 41:797-798, 1989.
- 7) Berens, R. J., Ebert, T. J., Kampine, J. P.: Inhibition of sympathetic neural outflow contributes to the hypotension during propofol induction in humans. *Anesthesiology* 73:A343, 1990.
- 8) Blake, D. W., Jover, B., McGrath, B. P.: Haemodynamic and heart rate reflex response to propofol in the rabbit. *Br J Anaesth* 61:194-199, 1988.
- 9) Bodenham, A., Culank, L. S., Park, G. R.: Propofol infusion and green urine. *Lancet* 2:740, 1987.
- 10) Boyle, W. A.: Long-term sedative infusions in the intensive care unit: propofol versus midazolam. at An International Symposium on Intravenous Anesthesia and Intensive Care Sedation. Cannes, April, 1991.
- 11) Briggs, L. P., Clarke, R. S. J., Watkins, J.: An adverse reaction to the administration of disopropofol (Diprivan). *Anaesthesia* 37:1099-1101, 1982.
- 12) Briggs, L. P., Dundee, J. W., Bahar, M., Clarke, R. S. J.: Comparison of the effect of disopropyl phenol (ICI 35868) and thiopentone on response to somatic pain. *Br J Anaesth* 54:307-311, 1982.
- 13) Briggs, I., Heapy, C. G., Pickering, L.: Electrophysiological effects of propofol on isolated sinoatrial node preparations and isolated atrial conduction in vitro. *Br J Pharmacol* 97(Suppl): 504P, 1989.
- 14) Brussel, T., Theissen, J. L., Vigfusson, G., Lunkenheimer, P. P., Aken, H. V., Lawin, P.: Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate: Negative inotropic properties of propofol. *Anesth Analg* 69:35-40, 1989.
- 15) Cameron, A. E.: Opisthotonus again. *Anaesthesia* 42:1124, 1987.
- 16) Cartwright, D. P.: Propofol in patients susceptible to malignant hyperpyrexia. *Anaesthesia* 44:173, 1989.
- 17) Chong, M., Davis, T. P.: Accidental intra-arterial injection of propofol. *Anaesthesia* 42:781, 1987.
- 18) Claeys, M. A., Gepts, E., Camu, F.: Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br J Anaesth* 60:3-9, 1988.
- 19) Clarke, R. S. J., Dundee, J. W., Garrett, R. T., McArdle, G. K., Sutton J. A.: Adverse reactions to intravenous anaesthetics. *Br J Anaesth* 47: 575-585, 1975.
- 20) Coates, D. P., Prys-Roberts, C., Speline, K. R., Monk, C. R., Norley, I.: Propofol ('Diprivan') by intravenous infusion with nitrous oxide: Dose requirements and haemodynamic effects. *Postgrad Med J* 61(Suppl):76-79, 1985.
- 21) Coates, D. P., Monk, C. R., Prys-Roberts, C., Turtle, M.: Hemodynamic effects of infusions of the emulsion formulation of propofol during nitrous oxide anesthesia in humans. *Anesth Analg*

- 66:64-70, 1987.
- 22) Cockshott, I. D., Briggs, L. P., Douglas, E. J., White, M.: Pharmacokinetics of propofol in female patients: studies using single bolus injections. *Br J Anaesth* **59**:1103-1110, 1987.
 - 23) Cockshott, I. D., Douglas, E. J., Prys-Roberts, C., Turtle, M., Coates, D. P.: The pharmacokinetics of propofol during and after intravenous infusion in man. *Eur J Anaesth* **7**:265-275, 1990.
 - 24) Cockshott, I. D.: Propofol ('Diprivan') pharmacokinetics and metabolism—a overview. *Postgrad Med J* **61(Suppl)**:45-50, 1985.
 - 25) Coetzee, A., Fourie, P., Coetzee, J., Badenhorst, E., Rebel, A., Bolliger, C., Uebel, R., Wium, C., Lombard, C.: Effect of various propofol plasma concentrations on regional myocardial contractility and left ventricular afterload. *Anesth Analg* **69**:473-483, 1989.
 - 26) Collins, G. G. S.: Effects of the anaesthetic 2, 6-diisopropylphenol on synaptic transmission in the rat olfactory cortex slice. *Br J Pharmacol* **95**:939-949, 1988.
 - 27) Collins, G. G. S., Anson, J.: 2, 6-diisopropylphenol potentiates GABA-mediated transmission in the olfactory cortex. *Br J Pharmacol* **93**:181P, 1988.
 - 28) Colson, P., Barlet, H., Roquefeill, B., Eledjam, J.: Mechanism of propofol bradycardia. *Anesth Analg* **67**:906-907, 1988.
 - 29) Concas, A., Santoro, G., Mascia, M. P., Serra, M., Sanna, E., Biggio, G.: The general anesthetic propofol enhances the function of γ -aminobutyric acid-coupled chloride channel in the rat cerebral cortex. *J Neurochem* **55**:2135-2138, 1990.
 - 30) Cooper, R.: Anaesthesia for porphyria using propofol. *Anaesthesia* **43**:611, 1988.
 - 31) Cullen, P. M., Turtle, M., Prys-Roberts, C., Way, W. L., Dye, J.: Effect of propofol anaesthesia on baroreflex activity in humans. *Anesth Analg* **66**:1115-1120, 1987.
 - 32) De Grood, P. M. R. M., Van Egmond, J., Van de Wetering, M., Van Beem, H. B., Booij, L. H. D. J., Crul, J. F.: Lack of effects of emulsified propofol ('Diprivan') on vecuronium pharmacodynamics—Preliminary results in man. *Postgrad Med J* **61(Suppl)**:28-30, 1985.
 - 33) Denborough, M., Hopkinson K. C.: Propofol in malignant hyperpyrexia. *Lancet* **1**:191, 1988.
 - 34) Doenicke, A., Lorenz, W., Stanworth, D., Duka, Th, Glen, J. B.: Effects of propofol ('Diprivan') on histamine release, immunoglobulin levels and activation of complement in healthy volunteers. *Postgrad Med J* **61(Suppl 3)**:15-20, 1985.
 - 35) Dorrington, K. L.: Asystole with convulsion following a subanaesthetic dose of propofol plus fentanyl. *Anaesthesia* **44**:658-659, 1989.
 - 36) Dundee, J. W., Clarke, R. S. J.: Propofol. *Eur J Anaesth* **6**:5-22, 1989.
 - 37) Dundee, J. W., Robinson, F. B., McCollum, J. S. C., Patterson, C. C.: Sensitivity to propofol in the elderly. *Anaesthesia* **41**:482-485, 1986.
 - 38) Dwyer, R., McCaughey, W., Lavery, J., McCarthy, G., Dundee, J. W.: Comparison of propofol and methohexitone as anaesthetic agents for electroconvulsive therapy. *Anaesthesia* **43**:459-462, 1988.
 - 39) Dye, D., Watkins, J.: Suspected anaphylactic reaction to Cremophor EL. *Br Med J* **280**:1353, 1980.
 - 40) Farling, P. A., Johnston, J. R., Coppel, D. L.: Propofol infusion for sedation of patients with head injury in intensive care. A preliminary report. *Anaesthesia* **44**:222-226, 1989.
 - 41) Fellows, J. W., Bastow, M. D., Byrne, A. J., Allison, S. P.: Adrenocortical suppression in multiply injured patients; a complication of etomidate treatment. *Br Med J* **287**:1835-1837, 1985.
 - 42) Fragen, R. J., Booij, L. H. D. J., Van der Pol, F., Robertson, E. N., Crul, J. F.: Interactions of diisopropylphenol (ICI 35868) with suxamethonium, vecuronium and pancuronium in vitro. *Br J Anaesth* **55**:433-436, 1983.
 - 43) Fragen, R. J., Weiss, H. W., Molteni, A.: The effect of propofol on adrenocortical steroidogenesis: A comparative study with etomidate and thiopental. *Anesthesiology* **66**:839-842, 1987.
 - 44) Frenkel, C., Urban, B. W.: A molecular target site for propofol: voltage-clamp studies on human CNS sodium channel in bilayers. *Anesthesiology* **71**:A590, 1989.
 - 45) Gepts, E., Camu, F., Cockshott, I. D., Douglas, E. J.: Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesth Analg* **66**:1256-1263, 1987.
 - 46) Glen, J. B.: Animal studies of the anaesthetic activity of ICI 35868. *Br J Anaesth* **52**:731-742, 1980.
 - 47) Glen, J. B., Hunter, S. C.: Pharmacology of an emulsion formulation of ICI 35,868. *Br J Anaesth* **56**:617-626, 1984.
 - 48) Glen, J. B., Hunter, S. C., Blackburn, T. P., Wood, P.: Interaction studies and other investigations of the pharmacology of propofol ('Diprivan'). *Postgrad Med J* **61(Suppl 3)**:7-14, 1985.
 - 49) Gold, M. I., Abraham, E. C., Herrington, C.: A controlled investigation of propofol, thiopentone and methohexitone. *Can J Anaesth* **34**:478-483, 1987.
 - 50) Goodchild, C. S., Serrao, J. M.: Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog. *Br J Anaesth* **63**:87-92, 1989.
 - 51) Goodman, N. W., Black, A. M. S., Carter, J. A.: Some ventilatory effects of propofol as sole anaesthetic agent. *Br J Anaesth* **59**:1497-1503, 1987.
 - 52) Grant, I. S., Mackenzie, N.: Relative potency of propofol and thiopentone. *Anaesthesia* **42**:317-318, 1987.
 - 53) Grounds, R. M., Moore, M., Morgan, M.: The relative potencies of thiopentone and propofol. *Eur J Anaesth* **3**:11-17, 1986.

- 54) Grounds, R. M., Maxwell, D. L., Taylor, M. B., Aber, V., Royston, D.: Acute ventilatory changes during iv induction of anaesthesia with thiopentone or propofol in man. *Br J Anaesth* 59: 1098-1102, 1987.
- 55) Grounds, R. M., Lolor, J. M., Lumley, J., Royston, D., Morgan, M.: Propofol infusion for sedation in the intensive care unit: preliminary report. *Br Med J* 294:397-400, 1987.
- 56) Hales, T. G., Lambert, J. J.: Modulation of the GABA_A receptor by propofol. *Br J Pharmacol* 93:84P, 1988.
- 57) Harris, C. E., Grounds, R. M., Murray, A. M., Lumley, J., Royston, D., Morgan, M.: Propofol for long-term sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 45:366-372, 1990.
- 58) Harris, C. E., Murray, A. M., Anderson, J. M., Grounds, R. M., Morgan, M.: Effects of thiopentone, etomidate and propofol on the haemodynamic response to tracheal intubation. *Anaesthesia* 43(Suppl):32-36, 1988.
- 59) Hartung, H. J.: Intracranial pressure after propofol and thiopental administration in patients with severe head trauma. *Anaesthesist* 36: 285-287, 1987.
- 60) Herregods, L., Verbeke, J., Rolly, G., Colardyn, F.: Effect of propofol on elevated intracranial pressure. Preliminary results. *Anaesthesia* 43 (Suppl):107-109, 1988.
- 61) Herrema, I. H.: A 10-second convulsion during propofol injection? *Anaesthesia* 44:700, 1989.
- 62) 平方秀男, 畑埜義雄, 中村久美, 戸田 寛, 西和田誠, 森健次郎: Propofol のイヌ摘出末梢動脈平滑筋に対する直接作用. 第12回日本循環制御医学会総会, 東京, 1991.
- 63) Hodkinson, B. P., Frith, R. W., Mee, E. W.: Propofol and the electroencephalogram. *Lancet* 2: 1518, 1987.
- 64) Holley, H. S., Cuthrell, L.: Intraarterial injection of propofol. *Anesthesiology* 73:183-184, 1990.
- 65) Hopkins, C. S.: Recurrent opisthotonus associated with anaesthesia. *Anaesthesia* 43:904, 1988.
- 66) Horner, T. D., Stanski, D. R.: The effect of increasing age on thiopental disposition and anesthetic requirement. *Anesthesiology* 62: 714-724, 1985.
- 67) Hughes, K. R., Armstrong, R. F.: Continuous infusion of propofol. *Anaesthesia* 43:331, 1988.
- 68) Hughes, P. J.: Propofol in acute porphyrias. *Anaesthesia* 45:421, 1990.
- 69) Jones, G. W., Boykett, M. H., Klok, M.: Propofol, opisthotonus and epilepsy. *Anaesthesia* 43: 905, 1988.
- 70) Kay, B.: "Total Intravenous Anaesthesia" Monographs in Anaesthesiology vol. 21, Elsevier, Amsterdam, 1991.
- 71) Kay, N. H., Sear, J. W., Uppington, J., Cockshott, I. D., Douglas, E. J.: Disposition of propofol in patients undergoing surgery. A comparison in men and women. *Br J Anaesth* 58: 1075-1079, 1986.
- 72) Kay, N. H., Uppington, J., Sear, J. W., Allen, M. C.: Use of an emulsion of ICI 35868 (propofol) for the induction and maintenance of anaesthesia. *Br J Anaesth* 57:736-742, 1985.
- 73) Kenyon, C. J., McNeil, L. M., Fraser, R.: Comparison of the effects of etomidate, thiopentone and propofol on cortisol synthesis. *Br J Anaesth* 57:509-511, 1985.
- 74) Kirpatrick, T., Cockshott, I. D., Douglas, E. J., Nimmo, W. S.: The pharmacokinetics of propofol in elderly patients. *Br J Anaesth* 60:146-150, 1988.
- 75) Kitson, G. E., Wauchob, T. D.: Pulmonary oedema following carbamazepine overdose. *Anaesthesia* 43:967-969, 1988.
- 76) Knell, P. J. W., McKean, J. F.: An investigation of the pharmacokinetic profile of propofol ('Diprivan') after administration for induction and maintenance of anaesthesia by repeated bolus doses in patients having spinal anaesthetic block. *Postgrad Med J* 61(Suppl):60-61, 1985.
- 77) Lambert, A., Mitchell, R., Robertson, W. R.: Effect of propofol, thiopentone and etomidate on adrenal steroidogenesis in vitro. *Br J Anaesth* 57:505-508, 1985.
- 78) Lambert, A., Frost, J., Mitchell, R., Robertson, W. R.: On the assessment of the in vitro biopotency and site(s) of action of drugs affecting adrenal steroidogenesis. *Ann Clin Biochem* 23:225-229, 1986.
- 79) Langley, M. S., Heel, R. C.: Propofol: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic. *Drugs* 35:334-372, 1988.
- 80) Larsen, R., Rathgeber, J., Bagdahn, A., Lange, H., Rieke, H.: Effects of propofol on cardiovascular dynamics and coronary blood flow in geriatric anaesthesia. A comparison with etomidate. *Anaesthesia* 43(Suppl):25-31, 1988.
- 81) Laycock, G. J. A.: Opisthotonus, and propofol: A possible association. *Anaesthesia* 43:257, 1988.
- 82) Ledingham, I. McA., Watt, I.: Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients. *Lancet* 2:1270, 1983.
- 83) Lepage, J. Y. M., Pinaud, M. L., Helias, J. H., Juge, C. M., Cozian, A. Y., Farinotti, R., Souron, R. J.: Left ventricular function during propofol and fentanyl anesthesia in patients with coronary artery disease: assessment with a radionuclide approach. *Anesth Analg* 67:949-955, 1988.
- 84) Lin, Y., Lee, C., Lee, T., Virtusio, L., Wu, S. J.: Negative inotropic effects of propofol vs thiopental: Assessment in an isolated ventricular septum model. *Anesthesiology* 73:A564, 1990.
- 85) Lindholm, M.: The ability of critically-ill patients to eliminate fat emulsions. at An International Symposium on Intravenous Anesthesia and Intensive Care Sedation. Cannes, April, 1991.
- 86) Lowson, S., Gent, J. P., Goodchild, C. S.: Anticonvulsant properties of propofol and thiopentone: Comparison using two tests in laboratory mice.

- Br J Anaesth 64:59-63, 1990.
- 87) MaMurray, T. J., Collier, P. S., Carson I. W., Lyons, S. M., Elliott, P.: Propofol sedation after open heart surgery. A clinical and pharmacokinetic study. *Anaesthesia* 45:322-326, 1990.
 - 88) Marks, L. F., Edwards, J. C., Linter, S. P. K.: Propofol during cardiopulmonary bypass in a patient susceptible to malignant hyperpyrexia. *Anesth and Intensive Care* 16:482-485, 1988.
 - 89) Mattila, M. A. K., Koski, E. M. J.: Venous sequelae after intravenous propofol ('Diprivan') a comparison with methohexitone in short anaesthesia. *Postgrad Med J* 61(Suppl): 162-164, 1985.
 - 90) McCollum, J. S. C., Dundee, J. W.: Comparison of induction characteristics of four intravenous anaesthetic agents. *Anaesthesia* 41:995-1000, 1986.
 - 91) McLouglin, C.: Use of propofol in a patient with porphyria. *Br J Anaesth* 62:114, 1989.
 - 92) McNeil, M. J., Parikh, R. K., Moore, M. R., Hodkinson, B.: Propofol in acute porphyria. *Anaesthesia* 44:532, 1989.
 - 93) Meissner, P. N., Hift, R. J., Harrison, G. G.: Porphyria and propofol. *Anaesthesia* 44:612-613, 1989.
 - 94) Mitterschiffthaler, G., Theiner, A., Hetzel, H., Fuith, L. C.: Safe use of propofol in a patient with acute intermittent porphyria. *Br J Anaesth* 60:109-111, 1988.
 - 95) McCulloch, M. J., Lees, N. W.: Assessment and modification of pain on induction with propofol (Diprivan). *Anaesthesia* 40:1117-1120, 1985.
 - 96) Monk, C. R., Coates, D. P., Prys-Roberts, C., Turtle, M. J., Spelina, K.: Haemodynamic effects of a prolonged infusion of propofol as a supplement to nitrous oxide anaesthesia. *Br J Anaesth* 59:954-960, 1987.
 - 97) Morcos, W. E., Payne, J. P.: The induction of anaesthesia with propofol ('Diprivan') compared in normal and renal failure patients. *Postgrad Med J* 61(Suppl):62-63, 1985.
 - 98) Newman, L. H., McDonald, J. C., Wallace, P. G. M., Ledingham, I. McA.: Propofol infusion for sedation in intensive care. *Anaesthesia* 42: 929-937, 1987.
 - 99) Newton, D.: Assessment of the depth of anaesthesia. at An International Symposium on Intravenous Anaesthesia and Intensive Care Sedation. Cannes, April, 1991.
 - 100) Nightingale, P., Healy, T. E. J., Hargreaves, J., McGuinness, K., Kay, B.: Propofol in emulsion form: Induction characteristics and venous sequelae. *Eur J Anaesth* 2:361-368, 1985.
 - 101) Nightingale, P., Petts, N. V., Healy, T. E. J., Kay, B., McGuinness, K.: Induction of anaesthesia with propofol ('Diprivan') or thiopentone and interactions with suxamethonium, atracurium, and vecuronium. *Postgrad Med J* 61(Suppl):31-34, 1985.
 - 102) Parma, A., Massei, R., Pesenti, A., Ferrari da Passano, C., Granata, G., Tomei, G., Rampini, P., Trazzi, R.: Cerebral blood flow velocity and cerebrospinal fluid pressure after single bolus of propofol. *Neurolog Res* 11:150-152, 1989.
 - 103) Patrick, M. R., Blair, I. J., Feneck, R. O., Sebel, P. S.: A comparison of the haemodynamic effects of propofol ('Diprivan') and thiopentone in patients with coronary artery disease. *Postgrad Med J* 61(Suppl 3):23-27, 1985.
 - 104) Pinaud, M., Lelausque, J. N., Fauchoux, N., Chetanneau, A., Chomarat, P.: Effects of propofol on cerebral hemodynamics and metabolism in patients with head trauma. *Anesthesiology* 69:A569, 1988.
 - 105) Plummer, G. F.: Improved method for the determination of propofol in blood by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromat* 421:171-176, 1987.
 - 106) Purcell-Jones, G., Yates, A., Barker, J. R., James, I. G.: Comparison of the induction characteristics of thiopentone and propofol in children. *Br J Anaesth* 59:1431-1436, 1987.
 - 107) Ramani, R., Todd, M. M., Warner, D. S.: Dose-related changes in CBF and CMRO₂ during propofol infusion in rabbits. *Anesthesiology* 73:A703, 1990.
 - 108) Rampton, A. J., Griffin, R. M., Stuart, C. S., Durcan, J. J., Huddy, N. C., Abbott, M. A.: Comparison of methohexital and propofol for electroconvulsive therapy: Effects on hemodynamic responses and seizure duration. *Anesthesiology* 70:412-417, 1989.
 - 109) Ravussin, P., Guinard, J. P., Ralley, F., Thorin, D.: Effect of propofol on cerebrospinal fluid pressure in patients undergoing craniotomy. *Anaesthesia* 43(Suppl):37-41, 1988.
 - 110) Ravussin, P., Thorin, D., Guinard, J. P., Freeman, J.: Effect of propofol on cerebrospinal pressure in patients with and without intracranial hypertension. *Anesthesiology* 71: A120, 1989.
 - 111) Richardson, J.: Propofol infusion for coronary artery bypass surgery in a patient with suspected malignant hyperpyrexia. *Anaesthesia* 42:1125, 1987.
 - 112) Robertson, E. N., Fragen, R. J., Booij, L. H. D. J., van Egmond, J., Crul, J. R.: Some effects of diisopropylphenol (ICI 35868) on the pharmacodynamics of atracurium and vecuronium in anaesthetized man. *Br J Anaesth* 55:723-728, 1983.
 - 113) Robinson, F. P., Patterson, C. C.: Changes in liver function after propofol ('Diprivan'). *Postgrad Med J* 61(Suppl):160-161, 1985.
 - 114) Rocchioli, C., Saad, M. A. A., Elghozi, J.-L.: Attenuation of the baroreceptor reflex by propofol anaesthesia in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 14:631-635, 1989.
 - 115) Roewer, N., Winguth, T. H., Proske, O., Dziadzka, A., Schlte, J.: Inotropic and elec-

- trophysiological effects of propofol on isolated ventricular myocardium. *Anesthesiology* 73: A381, 1990.
- 116) Schuttler, J., Stoeckel, H., Schwilden, H.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of propofol ('Diprivan') in volunteers and surgical patients. *Postgrad Med J* 61(Suppl):53-55, 1985.
 - 117) Sebel, P. S., Lowdon, J. D.: Propofol: A new intravenous anesthetic. *Anesthesiology* 71: 260-277, 1989.
 - 118) Servin, F., Cockshott, I. D., Farinotti, R., Haberer, J. P., Winckler, C., Desmouts, J. M.: Pharmacokinetics of propofol infusion in patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 65:177-183, 1990.
 - 119) Servin, F., Desmouts, J. M., Haberer, J. P., Cockshott, I. D., Plummer, G. F., Farinotti, R.: Pharmacokinetics and protein binding of propofol in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 69:887-891, 1988.
 - 120) Shafer, A., Doze, V. A., Shafer, S. L., White, P. F.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anaesthesia. *Anesthesiology* 69:348-356, 1988.
 - 121) Shearer, E. S.: Convulsions and propofol. *Anaesthesia* 45:255-256, 1990.
 - 122) 新宮 興, 大澤正巳, 森健次郎: ICI 35, 868 (プロポフォール) 第 I 相試験. *麻酔* 39: 219-229, 1990.
 - 123) Simons, P. J., Cockshott, I. D., Douglas, E. J., Gordon, E. A., Hopkins, K., Rowland, M.: Disposition in male volunteers of a subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of ¹⁴C-propofol. *Xenobiotica* 18: 429-440, 1988.
 - 124) Simpson, K. H., Halsall, P. J., Carr, C. M. E., Stewart, K. G.: Propofol reduces seizure duration in patients having anaesthesia for electroconvulsive therapy. *Br J Anaesth* 61:343-344, 1988.
 - 125) Spelina, K. R., Coates, D. P., Monk, C. R., Prys-Roberts, C., Norley, I., Turtle, M. J.: Dose requirements of propofol by infusion during nitrous oxide anaesthesia in man. *Br J Anaesth* 58:1080-1084, 1986.
 - 126) Stark, P. D., Binks, S. M., Duka, V. N., O'Connor, K. M., Arnstein, M. J. A., Glen, J. B.: A review of the safety and tolerance of propofol ('Diprivan'). *Postgrad Med J* 61(Suppl 3): 152-156, 1985.
 - 127) Stark, R. D., Binks, S. M., Dutka, V. N., O'Connor, K. M., Arnstein, M. J. A., Glen, J. B.: A review of the safety and tolerance of propofol ('Diprivan'). *Postgrad Med J* 61(Suppl): 152-156, 1985.
 - 128) Sear, J. W., Shaw, I., Wolf, A., Kay, N. H.: Infusions of propofol to supplement nitrous oxide-oxygen for the maintenance of anaesthesia. *Anaesthesia* 43(Suppl):18-22, 1988.
 - 129) Stephan, H., Sonntag, H., Schenk, H. D., Kettler, D., Khambatta, H. J.: Effects of propofol on cardiovascular dynamics, myocardial blood flow and myocardial metabolism in patients with coronary artery disease. *Br J Anaesth* 58:969-975, 1986.
 - 130) Stokes, D. N., Hutton, P.: Rate-dependent induction phenomena with propofol: Implications for the relative potency of intravenous anesthetics. *Anesth Analg* 72:578-583, 1991.
 - 131) Stowe, D. F., Peller, D., Buljubasic, N., Marijic, J., Kampine, J. P., Bosnjak, Z. J.: Comparative dose response cardiac effects of thiopental, etomidate, ketamine, and propofol in perfused, isolated guinea pig hearts. *Anesthesiology* 73: A589, 1990.
 - 132) Taylor, M. B., Grounds, R. M., Mulrooney, P. D., Morgan, M.: Ventilatory effects of propofol during induction of anaesthesia. *Anaesthesia* 41:816-820, 1986.
 - 133) Thomson, S. J., Yate, P. M.: Bradycardia after propofol infusion. *Anaesthesia* 42:430, 1987.
 - 134) 友田幸一, Abramov, M. N., 大澤正巳, 新宮 興, 森健次郎: 未発表データ.
 - 135) 友田幸一, 小川 節, 新宮 興, 森健次郎: プロポフォールの中樞神経作用. 第38回日本麻酔学会総会, 大阪, 1991年.
 - 136) Turtle, M. J., Cullen, P., Prys-Roberts, C., Coates, D., Monk, C. R., Farouqi, M. H.: Dose requirements of propofol by infusion during nitrous oxide anaesthesia in man. *Br J Anaesth* 59:283-287, 1987.
 - 137) Valanne, J., Korttila, K.: Comparison of methohexitone and propofol ('Diprivan') for induction of enflurane anaesthesia in out-patients. *Postgrad Med J* 61(Suppl):138-143, 1985.
 - 138) Vandesteene, A., Trempont, V., Engelman, E., Deloof, T., Focroul, M., Schoutens, A., DeRood, M.: Effect of propofol on cerebral blood flow and metabolism in man. *Anaesthesia* 43(Suppl):42-43, 1988.
 - 139) Vermeyen, K. M., Erpels, F. A., Janssen, L. A., Beeckman, C. P., Hanegreefs G. H.: Propofol-fentanyl anaesthesia for coronary bypass, surgery in patients with good left ventricular function. *Br J Anaesth* 59:1115-1120, 1987.
 - 140) Victory, R. A. P., Magee, D.: A Case of convulsion after propofol anaesthesia. *Anaesthesia* 43: 904, 1988.
 - 141) Weir, P. M., Hodkinson, B. P.: Is propofol a safe agent in porphyria? *Anaesthesia* 43: 1022-1023, 1988.
 - 142) Westrin, P.: The induction dose of propofol in infant 1-6 months of age and in children 10-16 years of age. *Anesthesiology* 74:455-458, 1991.
 - 143) White, P. F.: Propofol: Pharmacokinetic and pharmacodynamics. *Semin Anesth* 7(Suppl 1): 4-20, 1988.
 - 144) Wittenstein, U., Lyle, D. J. R.: Fits after alfentanil and propofol. *Anaesthesia* 44:532-533, 1989.
 - 145) Wood, P. R., Browne, G. P. R., Pugh, S.: Propofol infusion for the treatment of status epilepticus. *Lancet* 1:480-481, 1988.