

プロポフォル麻酔

新宮 興*, 奥田平治*, 津嶋宏一*
松本英夫*, 村尾浩平*

本稿では、昨年12月に日本で市販されたプロポフォルを用いた麻酔における循環系問題への対処法に関して概説する。プロポフォルは日本における臨床経験が少なく、基本的な使用方法について今後経験を積む必要がある。さらに、今後プロポフォル投与方法として、target controlled infusion (TCI) が話題として挙がってくると思われるので、その概念についても述べる。最後に、今後の課題として未だ解決していない問題の一つに術中モニタリングがある。それについても私見を少し述べさせて頂く。

プロポフォルの循環系への作用

プロポフォルの循環系への作用としては、低血圧と徐脈が問題となっている¹⁾。低血圧をもたらす機構としては、血管拡張と心拍出量の減少が可能性として挙げられる。血管拡張に関しては、直接の血管平滑筋への拡張作用と緊張性に血管収縮をもたらしている機構の抑制があり得る。摘出血管へのプロポフォルを適用して、直接の血管拡張作用を検討した研究がこれまでに幾つか報告されている。しかし、これらの研究結果を考慮する場合に注意すべき点としてアルブミン結合がある。プロポフォルの濃度を検討する場合に血中アルブミンへの結合を考慮せずに、臨床で得られる血中濃度をそのまま適応している論文が多く見受けられる。プロポフォルは多くの部分が血中ではアルブミンと結合しており、血中濃度測定時にはアルブミンとの結合部分を含めて測定している。フリーのプロポフォルは血中濃度の50分の1程度に過ぎない。この点を考慮すると、プロポ

フォルは大量投与では血管拡張作用が見られるが、臨床使用濃度では作用がないかあってもむしろ収縮作用があると報告されている²⁾。血管を緊張性に収縮している機構の一つに交感神経がある。プロポフォルのラット交感神経活動への作用を検討した論文によると、プロポフォルの投与量に依りて、交感神経活動、血圧、心拍数のいずれもが低下する。さらに、交感神経活動と血圧の低下がほぼ相関することが報告されている³⁾。したがって、交感神経活動の抑制が血圧低下の原因であって、プロポフォルの血管への直接作用は少ないと考えられる。

プロポフォルが交感神経活動を抑制する作用に関して、われわれはそれらが非特異的中枢神経活動抑制作用の一つの現れであると考えている。ネコの中脳網様体へ電極を留置してその周囲の神経活動を測定すると、プロポフォル、チオペンタールいずれの場合も用量依存性に神経活動を抑制する⁴⁾。この実験からはプロポフォルもチオペンタールと同様に中枢の神経活動を抑制することが分かる。プロポフォルは交感神経活動を抑制するが、恐らく中枢神経活動抑制作用の一部として心血管中枢の活動を抑制し、交感神経活動が抑制されると思われる。特異的な交感神経活動抑制作用に関してはこれまで報告がないため不明である。

臨床でプロポフォル麻酔、セボフルラン麻酔、ハロタン麻酔を婦人科手術で行い、血中ノルアドレナリン濃度を測定してみた⁵⁾。いずれの麻酔でもフェンタニルを同量投与した。プロポフォル麻酔ではノルアドレナリン濃度の上昇が抑制され、交感神経活動の抑制があることが示唆された。他方、ACTH濃度の変化をみると、いずれの麻酔法

*関西医科大学麻酔科学

でも ACTH の変化には違いがなかった。したがって、プロポフォールは侵害刺激の中樞反応を一樣に抑制しているわけではない。交感神経活動は抑制されているが ACTH の手術刺激による反応は他の麻酔薬と同様に起こっている。

以上述べたように、プロポフォールによる循環抑制には末梢血管拡張があり、これは交感神経活動抑制が最大の因子と考えられる。直接性血管拡張作用があり、それらが平滑筋へのカルシウム流入抑制によるとする説や一酸化窒素を介するとする説もあるが、臨床投与用量では直接性血管拡張作用はないと私は考えている。心筋収縮力抑制作用も報告されているが、弱いと考えている。

プロポフォールによる循環系への作用の第2の問題として、徐脈がある。プロポフォール麻酔では血圧の変動はあっても心拍数の変化はあまりおこらない。プロポフォールによる徐脈の機構として、一般には交感神経系は抑制されるが、副交感神経系は抑制されないため徐脈になると説明されている。この交感神経と副交感神経へのプロポフォールの作用の違いが何に帰因するのかは分かっていない。また、圧受容反射への作用も徐脈の機構として挙げられている。血圧が低下しても、圧受容器の圧セッティングが変化しており頰脈にならないとの説もある。

対 処 法

プロポフォール麻酔中に循環系で問題となるのは、低血圧、徐脈、刺激による高血圧、頰脈である。低血圧はプロポフォールの中枢作用による、交感神経活動抑制による末梢血管拡張作用が中心であり、血管内容量の相対的不足に起因するため、輸液負荷と血管収縮薬の投与で対応できる。また、初回麻酔導入時の血圧低下には投与速度が関与しており、急速投与では血圧低下が著明になることが知られている。したがって、麻酔導入時の投与をより緩徐に行うことが低血圧の程度および頻度を減少するのに薦められる。徐脈は副交感神経抑制が弱いためと考えられるため、これに対処するには、アトロピン投与が中心となる。

プロポフォール麻酔中に問題となるのは、手術操作によって体動や血圧上昇、頰脈をおこすことが他の麻酔中よりも頻度が多いことである。プロポフォール自体は循環抑制をもたらすが、鎮痛作

用が弱いため、刺激によって頰脈や血圧上昇をおこす。従来、揮発性麻酔薬による全身麻酔には亜酸化窒素がほとんどの症例で併用されてきた。亜酸化窒素は鎮痛作用が強く、体性誘発電位を強く抑制する。プロポフォールを完全静脈麻酔法に用いている場合には亜酸化窒素を用いないため、プロポフォールの鎮痛作用が弱いことがより鮮明となっていると思われる。また、筋弛緩薬の増強作用を揮発性麻酔薬と異なりプロポフォールは有さないため体動が問題となることがある。手術侵襲によって血圧が上昇した場合の対処として、プロポフォールを追加することには理論的には賛成できない。しかし、フェンタニルの十分な鎮痛が得られる量を投与すると大量となり、その場合には術後の覚醒が問題となる。プロポフォールは他の静脈投与薬物よりも蓄積性が少ないため、追加する薬物として術後の覚醒を考慮して麻酔を一時的に深くするのにプロポフォールを追加投与する方法が一般には推奨されている。プロポフォールは鎮痛作用は弱い、中枢を抑制する作用があり、血圧を低下させることを期待しての処置である。しかし、基本的には何らかの鎮痛手段を併用することが重要である。基本的にプロポフォールに期待する薬理効果は意識消失作用であって、鎮痛や血圧調節をプロポフォールで行うべきではないと考えられる。プロポフォール麻酔において併用される鎮痛手段としては、フェンタニルを始めとするオピオイド、亜酸化窒素、ケタミン、さらに脊椎麻酔や硬膜外麻酔が挙げられる。私見では可能ならぎり硬膜外麻酔を併用して、十分な鎮痛を得、意識消失にプロポフォールを用い、硬膜外麻酔による血圧低下には輸液負荷と血管収縮薬で対処する方法が良いと考えている。

TCI (target controlled infusion)

血圧低下に対してプロポフォールの投与量を減少すれば術中覚醒が問題となり、投与量を増加し過ぎると術後覚醒が遅延する。日本でプロポフォールが市販されて未だ半年しか経ていないためプロポフォールの臨床経験が不足している現状である。現在問題となっているのは、プロポフォールの投与速度をいくらに設定したらよいかである。TCI が実際に使用できるまでは投与速度によって麻酔を調節することになる。Dunnet らの報告による

と、プロポフォール単独で意識消失に必要な投与速度は若い人で8 mg/kg/h, 老人で6 mg/kg/hと報告されている⁶⁾。

現在は投与量を問題としているが、本来問題なのは脳における濃度であり、その近似値である血中濃度である。プロポフォールの血中濃度を推測し、血中濃度を調節する麻酔法が target controlled infusion (TCI) であり、今年から日本でもコンピュータを内蔵した輸液ポンプを用いての TCI の臨床治験が始まろうとしている。これによって、気化器のダイヤル調節による揮発性麻酔薬と似た調節性がプロポフォールにも期待できるようになる。

横軸に投与速度、縦軸に血中濃度を取ると一定時間後には両者は直線関係になる。すなわち、投与速度の変更によって血中濃度を調節することがプロポフォールでは可能である。ただしこれは投与開始から30分なりの一定時間を経た時点での血中濃度であって、投与速度を変化させる臨床では直接この関係は役立たない。投与速度を変化させながらもその時点の血中濃度を推測するにはプロポフォールの薬物速度論を理解する必要がある。単回投与した時の血中濃度の推移を先ず測定する。この血中濃度の推移を見ると、急激に血中濃度は上昇した後、速やかに低下する。これは分布 (distribution) による低下相である。次に血流の少ない臓器への再分布、代謝、そして排泄によって緩やかに低下する。したがってプロポフォールの血中濃度の推移は3コンパートメントモデルによる解析が合致する。中央分画 (血液) へプロポフォールを投与すると、そこからプロポフォールの作用部位である脳へ移行する。また、他に2つのコンパートメント (分画) を想定する。そして各コンパートメントの容量およびコンパートメント間の移行速度を計算してコンピュータへ薬物速度論データとして入れておく。これによって、麻酔科医は患者の年齢と体重、そして希望するプロポフォールの血中濃度を入力すれば、コンピュータを内蔵したポンプが過去の投与量からその時点の血中濃度を計算して、その患者で指示された血中濃度を得るのに必要な量のプロポフォールを注

入する。これが、TCI によるプロポフォール麻酔である。TCI 用シンリンジポンプの表示部にはこれまでの血中濃度の経過と、現在の投与速度、さらにその時点でプロポフォール投与を中止した場合の覚醒までの予想時間などが表示される。プロポフォール麻酔に必要な血中濃度はこれまで4-6 $\mu\text{g/ml}$ 程度と報告されている。もちろん、この濃度は患者の年齢、併用薬、手術操作によって変化する。

プロポフォール麻酔とモニタリング

TCI による麻酔が行なわれるようになって、それは血中濃度を推測できるようになったに過ぎない。患者間に個体差が存在し、併用薬によって必要なプロポフォールの血中濃度は異なる。さらに手術中の刺激は一定ではなく操作に応じて血中濃度を調節する必要がある。最終的にはいずれの麻酔法でも同様であるが、患者のモニタリングが最も重要である。現在使用している術中モニタリングとしては、体動、循環系測定値、瞳孔系、発汗の有無などが一般的である。今後、プロポフォール使用の標的臓器である脳の機能を反映すると考えられる脳波を基にした麻酔深度モニターが必要と思われる。しかし、これには多くの臨床試験が必要と思われる。

文 献

- 1) 新宮 興, 村川雅洋, 友田幸一ほか: プロポフォール. 循環制御 12: 357-365, 1991
- 2) Nakamura K, Hatano Y, Hirakata H, et al: Direct vasoconstrictor and vasodilator effects of propofol in isolated dog arteries. *Br J Anaesth* 68: 193-197, 1992
- 3) Krassioukov AV, Gelb AW, Weaver LC: Action of propofol on central sympathetic mechanisms controlling blood pressure. *Can J Anaesth* 40: 761-769, 1993
- 4) Tomoda K, Shingu K, Osawa M, et al: Comparison of CNS effects of propofol and thiopentone in cats. *Br J Anaesth* 71: 383-387, 1993
- 5) 新宮 興, 大澤正巳, 森健次郎: プロポフォール, セボフルレン, ハロセン麻酔における血中カテコラミン, コルチゾールの変動. 麻酔と蘇生 29: 69-76, 1993
- 6) Dunnet JM, Roberts CP, Holland DE, et al: Propofol infusion and the suppression of consciousness: dose requirements to induce loss of consciousness and to suppress response to noxious and non-noxious stimuli. *Br J Anaesth* 72: 29-34, 1994