

血中プロポフォール濃度におよぼす硬膜外麻酔の影響

足立 裕史*, 森 知久*, 渡辺 和彦*
内橋 慶隆*, 佐藤 哲雄*

要 旨

硬膜外麻酔が、プロポフォールを持続的に投与している際の血中濃度に及ぼす影響を検討した。全身麻酔併用下で硬膜外腔に局所麻酔薬を3回以上投与する症例に対し、2, 3回目の硬膜外腔局所麻酔薬投与前後で血清プロポフォール濃度を測定した。測定までに、 $20 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ の晶質液を負荷して硬膜外麻酔による循環動態の変動を回避した。硬膜外麻酔前後の心拍出量と循環血液量をパルスダイデンシトメトリー法によって測定した。血清プロポフォール濃度は硬膜外麻酔による有意な影響を受けず、同一速度で投与することによる一貫した上昇のみを認めた。心拍出量、循環血液量にも有意な差は認められなかった。十分な前負荷を維持しておくことにより、プロポフォール濃度、心拍出量、循環血液量は硬膜外麻酔の影響をほとんど受けないと考えられた。

はじめに

プロポフォールによる全身麻酔はその調節性の高さや、速やかで明瞭な覚醒を特徴とし¹⁻³⁾、本邦でも広く用いられるようになった^{2,4,5)}。従来の揮発性麻酔薬と異なり、一般にプロポフォール自身には鎮痛作用がほとんど無いといわれているため⁶⁾、実際の麻酔管理においては各種の鎮痛薬、或いは硬膜外、脊椎麻酔を含む局所麻酔法が併用されることが多い^{7,8)}。特に本邦においては硬膜外麻酔との併用により合併症を持つ手術患者に対しても良好な管理を行い得たとする報告が多いが^{9,10)}、ブロック併用例においてはプロポフォ

ールの血中濃度を比較的強く維持する傾向にあるため¹¹⁾、予期しない血中濃度の低下により術中覚醒の危険性があると考えられる^{11,12)}。また、硬膜外麻酔施行時の低血圧に対する昇圧処置が血中濃度を変化させるとする報告もある¹³⁾。硬膜外麻酔はプロポフォールの代謝のほとんどを行う肝血流も減少させるが^{14,15)}、この減少は単に輸液によって血圧を維持しても避けられないとする報告も見られ¹⁵⁾、肝クリアランスに依存する薬物の血中濃度変化にも大きな影響を与える可能性が考えられる。全身麻酔併用中、循環動態の安定した状態における硬膜外麻酔単独の血中プロポフォール濃度におよぼす影響を検討した。

対象と方法

研究に先立ち倫理委員会の承認を得た後、重篤な循環器合併症を認めず (ASA PS I ~ II)、プロポフォールおよび硬膜外麻酔で全身麻酔管理を行う定時手術患者8名を対象とした。幽門側胃切除術、部分結腸切除術など、硬膜外麻酔の適応となる開腹手術で、かつ出血の影響がほとんどないと判断される症例を選択し、調査に対する了承を得た後、パルスダイデンシトメトリー測定のため無作為に4名ずつ AP 群および PA 群の2群に分けた。前投薬としてハイドロキシジン50 mg、硫酸アトロピン0.5 mgを手術室入室30分前に筋注した。

手術室入室後、Th 10/11 ~ L 1/2の部位に硬膜外カテーテルを留置し、1%リドカイン3 mlを試験投与して異常の無いことを確認した後全身麻酔を導入した。フェイスマスクで酸素を与えながらプロポフォールを $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$ の速度で緩徐に投与し、意識消失を確認した時点でベクロニウム

*防衛医科大学校麻酔学講座

を0.12 mg·kg⁻¹投与した。徐々に調節呼吸とし、プロポフォール投与量が2 mg·kg⁻¹に達した時点で気管内挿管した。血圧監視、動脈血採血のために左手橈骨動脈にカニューレションを行った。以後、プロポフォールは調査終了時まで4 mg·kg⁻¹·hr⁻¹で持続投与した。硬膜外麻酔施行による循環動態の変動を避けるために、測定を行う2回目の硬膜外麻酔追加時まで(導入より約90分後)約20 ml·kg⁻¹の晶質液を負荷した。

導入直後より硬膜外カテーテルを通じて1.5～2%塩酸メピバカインを初回に10～12 ml、以後5～8 mlを1時間毎に追加投与し、2回目と3回目の局所麻酔薬投与前後血清プロポフォール濃度を測定した。測定時点は投与10分前、投与直前、投与5分後、10分後、20分後の5点とした。また、AP群では2回目の局所麻酔薬投与直前と3回目の直後、PA群では2回目の投与直後と3回目の直前にパルスダイデンシトメトリー法(DDG-2001, 日本光電)による心拍出量、循環血液量測定を行った。プローベを装着する測定部位は鼻翼とし、それぞれインドシアニングリーン0.4 mg·kg⁻¹を投与して測定した。

採取血液は3500回転で15分間遠心分離して血清を抽出し、測定時まで冷凍保存した。プロポフォール濃度は高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。患者血清0.4 mlに内部標準として10 μg·ml⁻¹のチモールを0.2 ml加え、アセトニトリル0.9 mlを添加して十分に振盪攪拌した。13000 gで5分間遠心分離し、上澄の50 μlをカラムへ注入した。分離カラムは逆相 ODS カラムを用い、移動相はアセトニトリル：純水：メタノール(40：40：20)を2 ml·min⁻¹で流した。分光蛍光検出

器を用い、励起波長276 nm、分光波長310 nmで測定を行った¹⁶⁾。1回の分析時間は30分で、試料注入時よりチモールは約9分後、プロポフォールは約15分後に検出された。プロポフォールの検出限界濃度は10 ng·ml⁻¹で、予め50 ng·ml⁻¹から10 μg·ml⁻¹の範囲での直線性を確認した(r²=0.9998)。

また、同じ測定条件でプロポフォールの代謝産物と考えられるピークが検出された。著者らのこれまでの血清プロポフォール濃度測定に関する調査において、このピークはプロポフォールを全く投与しない患者血清中からは検出されず、プロポフォール投与後、血中プロポフォール濃度の上昇に遅れてピークが増大し、プロポフォール濃度の低下とともに減少した。プロポフォール代謝産物の標準品の入手が困難なため同定はできなかったが、代謝産物の一つと仮定してその濃度変化も併せて測定した。

血清プロポフォールの変化については8名について繰返し数2の反復測定1元分散分析を用い、有意差のある組み合わせに対して Neuman-Keuls 多重比較検定を適用した。局所麻酔薬投与前後の心拍出量、循環血液量変化については対応のある t 検定を用い、p<0.05を有意とした。

結 果

対象となった患者背景を表1に示す。患者の平均年齢は60.3才で、男女各4名であった。硬膜外腔への局所麻酔薬投与は合計16回行われたが、この前後の血清プロポフォール濃度変化を図1に示す。血清プロポフォール濃度は硬膜外麻酔施行前後で有意な変化を示さず、同一速度でプロポフォールを持続注入することによる一貫した上昇

表1 Background of patients

Patients	Age (yr)	Sex	Height (cm)	Weight (kg)	ASA_PS
1	36	m	166	51	1
2	80	f	135	40	1
3	59	m	169	67	1
4	60	f	158	55	2
5	62	m	169	74	2
6	59	m	163	46	1
7	68	f	146.5	51	1
8	56	f	157.5	34.5	1
mean ± SEM	60.0±4.7	m/f=4/4	158.0±4.5	52.3±5.0	

のみを認めた。硬膜外麻酔施行前後での血圧、心拍数に有意な差を認めず、昇圧処置は行われなかった。パルスダイデンシトメトリーによる心拍出量、心係数、循環血液量は硬膜外麻酔施行の前後で有意な差を認めなかった(図2)。同法で求められたK値も $0.209 \pm 0.008/\text{min}$ から $0.185 \pm 0.016/\text{min}$ (mean \pm SEM)へと変化したが無差はなかった。推定代謝産物に関しては硬膜外麻酔施行5分後の測定のみ有意な増加を認めた(図3)。

考 察

これまで、プロポフォール持続投与中の血中濃度の変化については、人工心肺を使用する心臓手

術での報告が多く¹⁷⁻¹⁹⁾、人工心肺使用中の血中濃度は希釈率に従って変化し、薬力学上V₁(3コンパートメントモデルにおける中枢コンパートメントの容積)とCl₁(中枢コンパートメントのクリアランス)の増加として表わすことができる¹⁹⁾。プロポフォールを同一速度で持続投与すると、比較的速やかに平衡状態に達した後、麻酔時間に比例して徐々に濃度が増加する⁶⁾。

今回検討の対象とした硬膜外麻酔は局所麻酔薬を硬膜外腔に投与することによって交感神経を含めた神経遮断を生じる。この際、交感神経遮断によって末梢血管抵抗は低下し、容量血管の拡張が起る。肝などの臓器においては血圧の低下に伴う血流減少が生じ¹⁴⁾、この減少は単に輸液によ

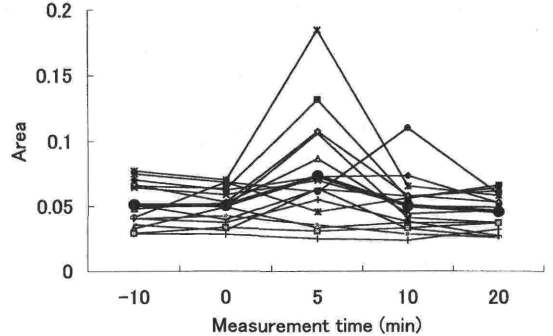
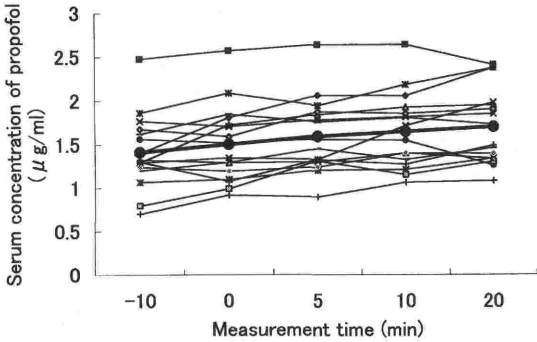


図1 Changes of serum concentration of propofol. Bolder line expresses the average of results.

図2 Changes of cardiac index and circulating blood volume. Bolder lines express the average of results.

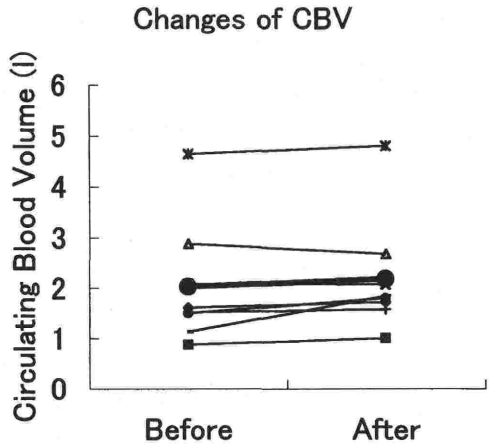
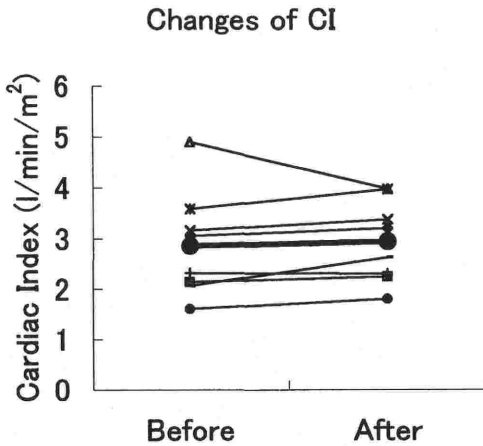


図3 Changes of serum concentration of suspected propofol metabolite. Bolder line expresses the average of results.

て血圧を維持しても避けられないとする報告も見られる¹⁵⁾。プロポフォールはそのほとんどが肝でグルクロン酸包合を受けて非活性物質へと変化して排泄されるため、循環動態を一定に保っていても硬膜外麻酔によって一時的に肝血流に変化が生ずれば血中プロポフォール濃度にもその影響が大きく現れると予想したが、測定した血清プロポフォール濃度は硬膜外麻酔の影響を全く受けないと判断された。プロポフォールは肝機能の低下した肝硬変合併患者に投与すると、健常者と比較して、その血中濃度が高く維持され、回復時間が延長すると報告されているが²⁰⁾、一方、肝移植術などで無肝期の存在する患者においてもその間の代謝が認められており²¹⁾、硬膜外麻酔の影響による若干の肝血流の変化程度では血中濃度を低下させるには至らないと考えられた。

また、今回、測定を行う硬膜外麻酔施行までに十分と考えられる品質液負荷を行った結果、パルスダイデンシトメトリーによる心拍出量、循環血液量に関しても、硬膜外麻酔による変化を認めなかった。パルスダイデンシトメトリー法は肺動脈カテーテルなどの侵襲的処置を行わずに心拍出量、循環血液量の測定が可能であるが、双方の連続測定に時間的制限のあることが欠点である²²⁻²⁴⁾。測定間隔を30分間以上確保する必要性から、8名を2群に分け、2回目と3回目の局所麻酔投与で前後を入れ換えて測定を行い、これを硬膜外麻酔施行前後の変化に置き換えた。しかし、今回の方法では安定性に乏しく、硬膜外麻酔の影響を小さく評価する原因の一つになったと思われる。インドシアニングリーンを用いた循環血液量測定については肝血流量の変化による影響をより受けやすいと考えられるが¹⁵⁾、ダイデンシトメトリーで求められたK値も硬膜外麻酔の前後で明らかな差を認めなかったため、本調査の条件下では肝血流にも大きな変化が生じなかったと判断した。ただし、推定代謝産物は硬膜外麻酔施行直後に有意な上昇を示し、硬膜外麻酔が代謝過程になんらかの影響を与えている可能性が残された。

プロポフォールの血中濃度に関しては、これをコンピュータによって計算し、希望する血中濃度を速やかに得るためのTCIプログラムも開発され^{25,26)}、プロポフォールによる麻酔はより理想的なものに近づきつつある。しかしながら、麻酔の

プロポフォール血中濃度は麻酔、手術の状況によって変化する可能性がある^{13,17)}。硬膜外麻酔施行時の血圧低下に対する昇圧処置や¹³⁾、急速輸液負荷によっても血中プロポフォール濃度は低下する²⁷⁾。覚醒時の標的組織計算プロポフォール濃度は、血中濃度と同等の信頼性があるとする報告もなされているが²⁸⁾、血中濃度がプロポフォール投与以外の因子によって左右されるような状況下では、TCIによる制御も信頼性を失う可能性が高い。十分な輸液負荷を行っておくことによって、硬膜外麻酔そのものによる血中濃度変化はほとんど認められないと判断されたが、今後、麻酔中に起こり得るさまざまな処置に関してその影響を調査することが必要と考えられる。

ま と め

プロポフォールによる全身麻酔併用下で、硬膜外麻酔施行時の血清プロポフォール濃度の変化を検討した。十分な輸液負荷を行った後の測定では、硬膜外麻酔施行前後でのパルスダイデンシトメトリー法による心拍出量、循環血液量に明らかな差を認めず、血清プロポフォール濃度にも有意な変化を認めなかった。

文 献

- 1) Servin F, Desmots JM, Haberer JP, et al : Pharmacokinetics and protein binding of propofol in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 69 : 887, 1988
- 2) 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
- 3) Kazama T, Ikeda K, Morita K, et al : Awakening propofol concentration with and without blood-effect site equilibration after short-term and long-term administration of propofol and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 88 : 928-934, 1998
- 4) 坪 敏仁, 村川徳昭, 橋本 浩ら : 麻酔導入薬としてのプロポフォールとチオペンタールの比較. *麻酔* 36 : 1422-1425, 1987
- 5) 箕作禎子, Grood PMRM, Crul JFら : 麻酔導入薬としての propofol の使用経験. *麻酔* 37 : 203-206, 1988
- 6) Smith I, White PF, Nathanson M, et al : Propofol, an update on its clinical use. *Anesthesiology* 81 : 1005-1043, 1994
- 7) 磯山裕子, 尾崎 眞, 鈴木英弘 : 全身麻酔における各種鎮痛法とプロポフォール必要量の検討. *麻酔* 47 : 1451-1458, 1998
- 8) 大中仁彦, 山本廣光, 赤塚正文ら : 持続全静脈麻酔法の検討. *麻酔* 47 : 1200-1206, 1998.
- 9) 川人道夫, 木田英樹, 西川 望ら : 骨髄異形成症候群 (MDS) を合併した患者に対するプロポフォール併

- 用硬膜外麻酔の経験. 麻酔 48 : 81-82, 1999
- 10) 佐藤友紀, 小野澤裕史, 藤原千江子ら : プロポフォールによるインスリノーマの麻酔経験. 麻酔 47 : 738-741, 1998
 - 11) Liou CM, Kang HM, Lai HC, et al : Will epidural with light general anesthesia increase the incidence of awareness with recall or dream postoperatively. *Acta Anaesth Sinica* 32 : 229-236, 1994
 - 12) Leslie K, Sessler DI, Schroeder M, et al : Propofol blood concentration and the Bispectral Index predict suppression of learning during propofol/epidural anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 81 : 1269-1274, 1995
 - 13) 岩本竜明, 加藤孝澄, 池田和之 : 硬膜外プロポフォール併用時の昇圧処置がプロポフォール血中濃度に及ぼす影響. *J Anesth* 12 Suppl : 272, 1998
 - 14) Kennedy WF, Everett GB, Cobb LA, et al : Simultaneous systemic and hepatic hemodynamic measurements during high epidural anesthesia in normal man. *Anesth Analg* 50 : 1069-1077, 1971
 - 15) Tanaka N, Nagata N, Hamakawa T, et al : The effect of dopamine on hepatic blood flow in patients undergoing epidural anesthesia. *Anesth Analg* 85 : 286-290, 1997
 - 16) Yeganeh MH, Ramzan I : Determination of propofol in rat whole blood and plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromat B* 691 : 468-482, 1997
 - 17) Russell GN, Wright EL, Fox MA, et al : Propofol-fentanyl anaesthesia for coronary artery surgery and cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 44 : 205-208, 1989
 - 18) Massey NJA, Sherry KM, Oldroyd S, et al : Pharmacokinetics of an infusion of propofol during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 65 : 475-479, 1990
 - 19) Bailey JM, Mora CT, Shafer SL : Pharmacokinetics of propofol in adult patients undergoing coronary revascularization. *Anesthesiology* 84 : 1288-1297, 1996
 - 20) Servin F, Cockshott ID, Farintti R, et al : Pharmacokinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 65 : 177-183, 1990
 - 21) Veroli P, O'Kelly B, Bertrand F, et al : Extrahepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth* 68 : 183-186, 1992
 - 22) Imai T, Takahashi K, Fukura H, et al : Measurement of cardiac output by pulse dye densitometry using indocyanine green. *Anesthesiology* 87 : 816-822, 1997
 - 23) Haruna M, Kumon K, Yahagi N, et al : Blood volume measurement at the bedside using ICG pulse spectrophotometry. *Anesthesiology* 89 : 1322-1328, 1998
 - 24) Iijima T, Iwao Y, Sankawa H : Circulating blood volume measured by pulse dye-densitometry. *Anesthesiology* 89 : 1329-1335, 1998
 - 25) White M, Kenny GNC : Intravenous propofol anaesthesia using a computerised infusion system. *Anaesthesia* 45 : 204, 1990
 - 26) 中尾正和 : シリンジポンプのデジタル情報を利用したオンライン静脈麻酔薬プロポフォールシミュレーション. 麻酔 46 : 279-283, 1997
 - 27) 和田弘樹, 足立裕史, 渡辺和彦ら : 自己血採取時の急性失血による血中プロポフォール濃度の変化. *J Anesth*, 13 suppl : 383, 1999
 - 28) 中尾正和, 恩地いづみ : 覚醒時の計算プロポフォール濃度において標的組織濃度は血中濃度より信頼性が高いか? . *J Anesth* 13 suppl : 382, 1999

The Effect of Epidural Anesthesia on The Serum Concentration of Propofol.

Yushi Adachi*, Tomohisa Mori*, Kazuhiko Watanabe*, Yoshitaka Uchihashi*, Tetsuo Satoh*

*Department of Anesthesiology, National Defense Medical College, Saitama, Japan

The effect of epidural anesthesia on the serum concentration of continuously infused propofol during general anesthesia was investigated. Epidural anesthesia was performed more than two times during surgery, and the changes of serum concentrations of propofol were measured at second and third epidural administrations of local anesthetics. Before measurements, 20 ml·kg⁻¹ of acetate Ringer solution were infused to the patient to avoid an adverse cardiovascular depression by epidural anesthesia. Cardiac outputs and circulating blood volumes of the patient were also evaluated by pulse dye-densitometry using

DDG-2001 (Nihon Kohden Corp.). The serum concentrations of propofol were not affected by epidural anesthesia and showed consistent increase which might be derived from constant rate infusion of propofol. Cardiac outputs and circulating blood volumes also showed no significant difference between before and after epidural administration of local anesthetics. When sufficient pre-load is acquired for a patient against epidural anesthesia, cardiac outputs, circulating blood volumes and concentrations of propofol are not significantly affected by epidural anesthesia.

Key Words : Propofol, Epidural anesthesia, Dye-densitometry

(Circ Cont 20 : 419~424, 1999)