

帝王切開術におけるプロポフォル麻酔の安全性について 妊娠ウサギを用いての検討

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/4571

帝王切開術におけるプロポフォール麻酔の安全性について

—妊娠ウサギを用いての検討—

金沢大学医学部医学科麻酔・蘇生学講座 (主任: 小林 勉教授)

石 塚 修 一

帝王切開術における麻酔薬プロポフォールの使用は、胎児の安全性に関する結論がでない。今回の実験では、妊娠29日(満期31日)のウサギを用いて、プロポフォールの薬物動態および薬力学を調査した。母体をプロポフォールの持続投与時間より無作為に10分間投与群(n=8)、30分間投与群(n=8)、60分間投与群(n=8)、プロポフォールを投与しない対照群(n=8)に分けた。プロポフォールの持続投与速度は15mg/kg/時間とし、全群にイソフルランによる吸入麻酔を併用した。プロポフォール投与終了後、直ちに帝王切開術を行ない胎児を取り出した。母体の血液と胎児の血液の濃度比は、プロポフォール投与開始から10分では平衡に達せず、30分で平衡に達した。母体での脳と血液のプロポフォール濃度比も、同様であった。一方、胎児での脳と血液のプロポフォール濃度比は、10分以内に平衡に達していた。このことから、プロポフォールでは、胎児の血液から脳への移行は、母体の血液脳関門を介する移行および胎盤を介する移行に比べて速いと考えられた。薬力学的には、50%が重篤な呼吸抑制を呈する胎児の脳内プロポフォール濃度は0.46 μ g/gであった。ちなみに、この時点での母体の血中プロポフォール濃度は、母体の皮膚切開に必要とされる血中濃度よりも低値であった。以上の結果から、プロポフォールは臨床での帝王切開術に適した麻酔薬とは言い難いと結論された。

Key words propofol, pharmacokinetics, brain concentrations, Cesarean section, neonatal assessment

プロポフォール(2,6-diisopropylphenol)は、フェノール誘導体に属する静脈麻酔薬である。本薬剤は、作用発現が速やかで、かつ代謝が速いという特徴を有している^{1)~4)}。また、蓄積性が少なく、投与を中止すれば血中濃度が速やかに低下する⁵⁾⁶⁾。これらの特性から、プロポフォールは全身麻酔の導入や維持に安全に使用できる薬剤として評価され、帝王切開術の麻酔にも使用することが考慮され始めている^{7)~10)}。しかし、帝王切開術の麻酔に本薬剤を用いた場合、新生児の啼泣開始が遅延することや呼吸回数が少ないという報告がしばしば見受けられる^{11)~14)}。

プロポフォールは、中枢神経系を抑制する^{15)~17)}とともに頸動脈小体などの化学受容体の反応を抑制し¹⁸⁾、呼吸回数や1回換気量の減少を引き起こす¹⁹⁾ことが知られている。したがって、帝王切開術の麻酔にプロポフォールが適当か否かを判定するためには、母体から胎児の血液や脳へ移行する薬物動態を明確にする必要がある。母体にプロポフォールを投与したときの胎児の血中の濃度はヒトでも調査されている¹¹⁾。しかし、その時間的推移は明確になっているとは言い難い。さらに、胎児の血液から脳への移行に関する薬物動態は、ヒトは無論のこと動物についてもほとんど調査されていない。

ウサギ(日本白色種)の満期妊娠日数は31日であり、在胎29

日目の胎児はヒトに当てはめると37週の胎児に相当し、帝王切開で娩出されても自力で生存できることが知られている²⁰⁾。今回、著者は帝王切開術におけるプロポフォール麻酔の適否を検討するための基礎資料を得る目的で、妊娠29日目のウサギにプロポフォールの持続静注を行い、母体血液から胎児血液、母体血液から母体の脳、胎児血液から胎児の脳などへの移行に関して薬物動態的検討を行った。また、薬力学的見地から、帝王切開術で娩出された胎児の脳内プロポフォール濃度と呼吸抑制の関係を調査した。

対象および方法

I. プロポフォール

プロポフォール製剤としては、実際の臨床麻酔に使用されている市販品ディプリバンTM(アストラゼネカ、大阪)を使用した。なお、本製剤は大豆油、グリセリン、および精製卵黄レシチンを基剤とした乳濁液にプロポフォールが10mg/mlの濃度で含まれたものである。

II. 実験手順

実験には、日本白色種ウサギ(三協ラボ、富山)で妊娠29日目(体重3.5-4.5kg)のものを用いた。母体に酸素と4%イソフル

平成13年2月27日受付, 平成13年3月28日受理

Abbreviations: PaCO₂, arterial carbon dioxide pressure; PaO₂, arterial oxygen pressure; Cp50, the propofol concentration of fetus brain at which severe respiratory depression developed in 50% of fetuses

ラン (ダイナボット, 東京) をマスクから吸入させ麻酔の導入を行った。両側の耳介静脈に20ゲージのテフロンカテーテル (Vasculon™, Ohmeda, Helsingborg, Sweden) を各1本留置し, 左は乳酸加リンゲル液 (投与速度5ml/kg/時間) の持続点滴に, 右はプロポフォールの投与に用いた。保定台に母体を背臥位に保定した後, 吸入イソフルラン濃度を1.0%にした。1%メピバカイン (アストラゼネカ, 大阪) による局所麻酔下に母体に気管切開術を施行した後, 人工呼吸器 (SN-480-5, シナノ, 東京) に接続した。その際, 1回換気量は12ml/kg, 換気回数は30回/分, 終末呼気陽圧は2cmH₂Oに設定した。人工呼吸の開始時に筋弛緩薬として臭化ベクロニウム (日本オルガノン, 東京) 0.2mg/kgを投与し, 体動が見られた場合には0.1mg/kgを追加投与した。

次に, 右大腿動脈に18ゲージのテフロンカテーテル (Jelco™, Critikon, Rome, Italy) を挿入し, 圧測定装置 (2G82, 日本電気三栄, 東京) に接続して動脈圧の持続測定および採血路として用いた。以後はイソフルランの濃度を0.5%に低下させ, その濃度を実験終了まで維持した。母体の動脈血二酸化炭素分圧 (arterial carbon dioxide pressure, PaCO₂), 動脈血酸素分圧 (arterial oxygen pressure, PaO₂) および水素指数 (pH) は自動血液ガス分析装置 (ABL-510, Radiometer, Copenhagen, Denmark) を用いて測定した。

外科的手技を完了した後, 母体のPaCO₂が32~38mmHgになるように人工呼吸の換気回数を25~30回/分の範囲で調節したが, その他の換気条件は実験終了まで変更しなかった。10分間の安定期間を待って収縮期血圧, 脈拍数および動脈血ガス分圧の基準値を測定した後, 母体にプロポフォール15mg/kg/時間の持続投与を開始した。プロポフォールの持続投与時間によって, 母体を無作為に10分間投与群 (10分群, n=8), 30分間投与群 (30分群, n=8), 60分間投与群 (60分群, n=8) およびプロポフォールを投与しない群 (対照群, n=8) の4群に分けた。プロポフォールの持続投与が終了する5分前に局所麻酔下にて下腹部正中切開を行い, 速やかに帝王切開が施行できるよう準備した。プロポフォールの持続投与終了後, 直ちに子宮を切開し胎仔を取り出した。なお, 対照群では安定期間終了から60分後に帝王切開術を施行し胎仔を取り出した。子宮の切開は出血が最小限となるよう筋繊維に沿うように行ない, 2分以内に全ての胎仔 (3~9羽) を取り出した。娩出した胎仔のなかから無作為に1羽を取り出し, 頸椎脱臼死させた。直ちに体重を測定した後, 心腔内血の採取 (0.2ml以上) と全脳を摘出し, 胎仔の血中および脳内プロポフォール濃度を測定するまで4℃で保存した。また, 残りの胎仔のなかから無作為に1羽を取り出し, 保温された酸素テント内で心電図と呼吸状態を30分間観察した。その際, 娩出30分後に自発呼吸の回数が1分間に4回以下のものを重篤な呼吸抑制 (低換気) を呈した胎仔と判定した。

母体については, 帝王切開術終了と同時にプロポフォールの血中濃度を測定するための動脈血を採取した。次いで, 塩化カリウムの静注で速やかに安楽死させた後, 全脳を摘出した。母体の血液および脳は, プロポフォール濃度の測定まで胎仔の場合と同様に4℃で保存した。

Ⅲ. 血中および脳内プロポフォール濃度

血中プロポフォール濃度の測定は, Matherら²¹⁾の方法に準じた高速液体クロマトグラフィー法により採血後2時間以内に

行った。すなわち, 母体と胎仔のそれぞれの全血0.2mlを容量2mlのエッペンドルフ管 (Sorenson™, BioScience, USA) に取り, 緩衝液として1Mのリン酸二水素カリウム (和光純薬工業, 大阪) 100 μl, 内部標準物質としてチモール (和光純薬工業) 1 μg, 有機溶媒としてn-ヘプタン (和光純薬工業) 200 μlを加え60秒間攪拌した。その後, このエッペンドルフ管をマイクロ遠心機 (久保田製作所, 東京) を用いて12000回転/分で3分間遠心した後, 有機層を取り出し最終的な検体として使用した。高速液体クロマトグラフには長さ15cm, 内径4.6mmの逆相用カラム (Shim-pack™, 島津製作所, 京都) を用いた。移動相には, アセトニトリル (和光純薬工業) 550ml, 滅菌精製水 (ヨシダ, 東京) 449mlとトリクロロ酢酸 (和光純薬工業) 1mlを混合したものをを用い, ヘリウムガス (大同ほくさん, 金沢) を15分間通気して脱気した後で使用した。移動相の流速は3ml/分とした。検出器には蛍光検出器 (Waters 470™, 日本ミリポアリミテッド, 東京) を用い, 励起波長を210nm, 検出波長を320nmに設定した。

なお, 上記の測定に先立ち, 全ての母ウサギからプロポフォール投与前に採取した動脈血に既知量のプロポフォールを加え, 検量線を作成した。検量線は, 0.5~10.0 μg/mlの濃度範囲で良好な直線性を示した。検量線の傾きが0.219 ± 0.026ml/μgであったこと, および変動係数が6.8%であったことから測定結果は信頼のおけるものと判断した。

脳内プロポフォール濃度も, 試料を採取後2時間以内に測定した。なお, 灰白質と白質におけるプロポフォールの取り込みに差がない²²⁾ので, 全脳のホモジネートを検体として使用した。測定法は, 検体量を0.1gにしたことと, 内部標準物質 (チモール) の量を0.25 μgにしたこと以外は, 血液の場合と全く同一にした。

検量線の作成は, 実験に使用したものと同種の妊娠ウサギ (n=2) とその胎仔 (n=12) を用いた。イソフルラン麻酔下で帝王切開術を行った後, 母体と胎仔の全脳を取り出した。それぞれの全脳のホモジネートを作成し, 既知量のプロポフォールを加え, 上記と同様の方法で検量線を作成した。これらの検量線は, 0.1~5.0 μg/gの濃度範囲で良好な直線性を示した。検量線の傾きは母体の場合で0.489 ± 0.078g/μg, 胎仔の場合で0.425 ± 0.087g/μgであった。また, 変動係数は母体で1.6%, 胎仔で2%であった。以上の所見から, 本測定での結果は信頼がおけるものと判断した。

以上のプロポフォールの各測定値から, 胎仔血中と母体血中の濃度比 (胎仔血中濃度/母体血中濃度), 母体脳内と母体血中の濃度比 (母体脳内濃度/母体血中濃度), および胎仔脳内と胎仔血中の濃度比 (胎仔脳内濃度/胎仔血中濃度) をそれぞれ算出した。また, 胎仔の50%が重度の低換気 (呼吸回数が1分間に4回以下) を示すプロポフォールの胎仔脳内濃度 (the propofol concentration of fetus brain at which severe respiratory depression developed in 50% of fetuses, Cp50) を非線形最小二乗法でのプロビット法²³⁾で算出した。

Ⅳ. 脳の乾湿重量比

脳の乾湿重量比 (乾重量/湿重量) の測定には, 母体および胎仔とも, ホモジネートした全脳 (プロポフォールの濃度測定に使用したものの残り) を用いた。この測定では, ホモジネート作成直後の重量を湿重量とし, 60℃の乾燥機内に24時間放

置したものの重量を乾重量とした。

V. 統計方法

得られた成績のうち、Cp50は中央値と95%信頼区間で、それ以外の統計的数値は平均値±標準偏差で示した。胎仔の低換気発生率の群間比較にはKruskal-Wallis法を用いた後、Student-Newman-Keuls法で多重比較を行った。また、脳の乾湿重量比については、母体全群をまとめたものと胎仔全群をまとめたものの比較には、対応のないt検定を用いた。その他の計測値の群間比較には一元配置分散分析を行ない、有意差の見られた場合は多重比較としてScheffe法を用いた。以上の検定で危険率が5%未満の場合を有意差とした。

成 績

表1に母体の生理学的指標と同腹の胎仔数を示す。母体の体重および胎仔数には4群間で有意差がなかった。また、脈拍数、体温、収縮期血圧および動脈血のガス分圧やpHの基準値にも、4群間に有意差を認めなかった。なお、実験の全経過を通じ、これらの生理学的指標の変動は基準値の10%以内であり、群間に差が見られなかった。

図1に、母体における血中と脳内のプロポフォール濃度を示す。血中の濃度は、10分群、30分群および60分群間に有意差がなかった。脳内の濃度は、10分群の値が他の2群に対し有意に低値を示した。

表2に、胎仔各群の体重、脈拍数および低換気の発生率を示す。全胎仔(n=32)の体重は31.4±3.4gで、4群間に差は見られなかった。脈拍数はプロポフォールの投与時間が長くなるにつれて減少し、60分群では対照群の40%以下になった。なお、脈

拍数に関しては、プロポフォールを投与した全ての群で、対照群との間に有意差が認められた。低換気は対照群では発生しなかった。しかし、プロポフォールの投与時間にともない低換気を呈する胎仔の数が増え、60分群では全例が低換気に陥った(対照群に対しp<0.05)。

図2に胎仔における血中と脳内のプロポフォール濃度を示す。血中の濃度は10分群が60分群に対して低値を示した。し

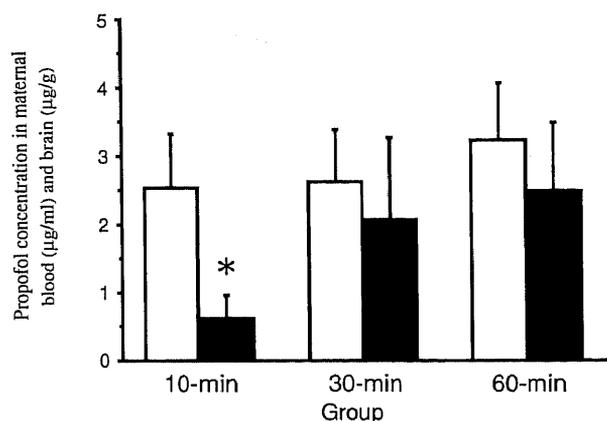


Fig. 1. Propofol concentration in maternal blood and brain. Before Cesarean section, propofol was continuously infused for 10 minutes in 10-min group (n=8), for 30 minutes in 30-min group (n=8), and for 60 minutes in 60-min group (n=8) at a rate of 15 mg/kg/hr. □, in blood; ■, in brain. Data are \bar{x} ±SD. *p<0.05 vs. 60-min group.

Table 1. Physiologic baseline values and number of fetus in mother rabbit

Group	Control (n=8)	10-min (n=8)	30-min (n=8)	60-min (n=8)	P
BW (kg)	3.78±0.23	3.85±0.56	3.81±0.28	3.80±0.36	NS
SAP (mmHg)	118.3±4.80	113.4±16.8	116.8±13.3	121.2±7.80	NS
HR (beats/min)	267.0±35.4	264.6±36.7	278.3±24.6	283.9±26.2	NS
BT (°C)	36.8±1.4	37.6±0.9	37.8±1.2	37.0±1.5	NS
PaO ₂ (mmHg)	449.7±64.9	423.7±31.1	409.2±53.5	421.8±96.2	NS
PaCO ₂ (mmHg)	33.3±2.9	34.6±4.6	33.4±4.1	32.3±3.5	NS
pH	7.41±0.03	7.40±0.04	7.42±0.04	7.40±0.03	NS
Number of fetus	4.8±1.2	5.5±1.1	5.1±1.7	4.9±1.9	NS

Each values are \bar{x} ±SD. BW, body weight; SAP, systolic arterial pressure; HR, heart rate; BT, body temperature; NS, no significance.

Table 2. Physiologic parameters in fetus

Group	Control (n=8)	10-min (n=8)	30-min (n=8)	60-min (n=8)
BW (kg)	32.5±2.5	30.7±4.7	30.5±2.9	33.5±2.8
HR (beats/min)	254.7±18.6	182.5±66.8*	110.9±26.3*	98.9±20.3*
RD Rate (%)	0/8	2/8	4/8	8/8*

BW and HR values \bar{x} ±SD. BW, body weight; HR, heart rate; RD, respiratory depression.

*p<0.05 vs. control group.

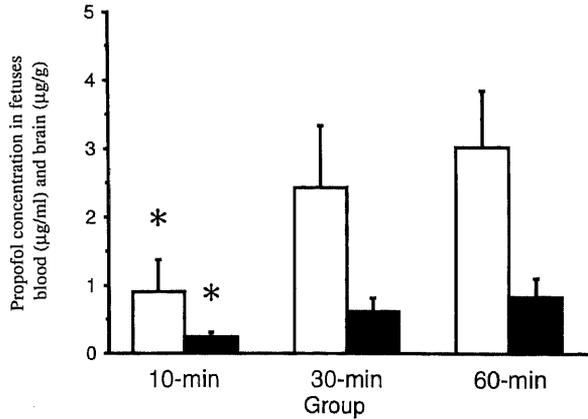


Fig. 2. Propofol concentration in fetuses blood and brain. Before Cesarean section, propofol was continuously infused for 10 minutes in 10-min group (n=8), for 30 minutes in 30-min group (n=8), and for 60 minutes in 60-min group (n=8) at a rate of 15 mg/kg/hr. □, in blood; ■, in brain. Data are \bar{x} +SD. *p<0.05 vs. 60-min group.

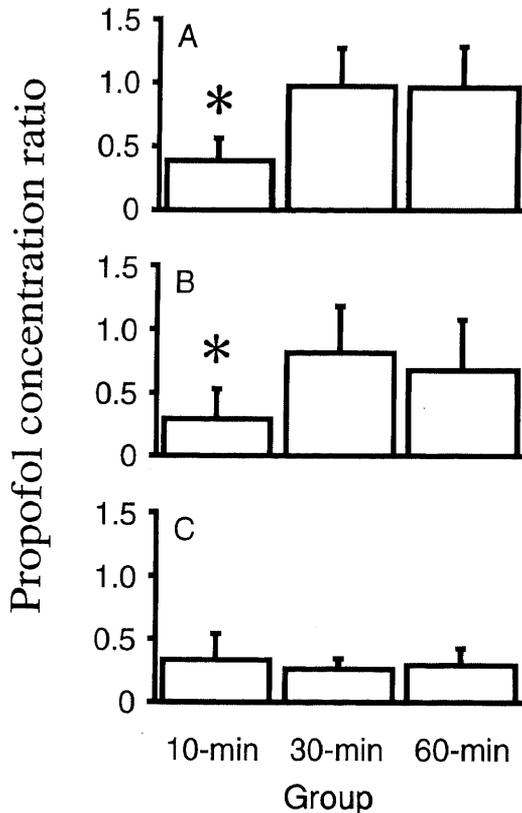


Fig. 3. Propofol concentration ratio of (A) Fetuses blood to maternal blood, (B) Maternal brain to maternal blood, and (C) Fetuses brain to fetuses blood. Data are \bar{x} +SD. *p<0.05 vs. 60-min group.

かし、30分群と60分群の値には有意差が見られなかった。脳内の濃度の推移も血中の場合とほぼ同様であり、10分群と60分群の間には有意差を認めたと、30分群と60分群の間には有意差がなかった。

図3は、各組織間のプロポフォールの濃度比を表したものである。胎仔血中/母体血中の濃度比は、10分群が60分群より低値であった。しかし、30分群の値は60分群の値とほぼ等しかった(図3-A)。また、母体脳内/母体血中の濃度比も、上記の胎仔血中/母体血中の場合と同様の所見を呈し、10分群の値は60分群より低値を示したが、30分群と60分群の差は見られなかった(図3-B)。一方、胎仔脳内/胎仔血中のプロポフォール濃度比は、10分群でも60分群とほぼ等しい値であった(図3-C)。

胎仔の呼吸状態と脳内プロポフォール濃度から求めたCp50は、0.46 µg/g (0.22 ~ 0.77 µg/g)であった。なお、Cp50を示す時点の母体の血中プロポフォール濃度の平均値は、図1と図2の所見から2.5 µg/ml前後であった。

脳の乾湿重量比は、母体全群をまとめたものの値が0.24 ± 0.01、胎仔全群をまとめたものの値が0.12 ± 0.01であり、胎仔の脳の実質量は母体の約1/2であった(p<0.05)。なお、脳の乾湿重量比に関し、母体の各群間および胎仔の各群間の差はいずれも認められなかった。

考 察

実際の帝王切開術では、執刀開始から胎児娩出までに10分から30分を要するのが普通である。その間、母体には十分な麻酔深度を与えつつ、胎児には麻酔薬の影響をおよぼさないようにする必要がある。したがって、使用する麻酔薬の薬物動態的な性状としては、母体血液から胎児血液に移行する速度(移行速度)の遅いものが望ましい。一方、執刀可能な麻酔深度を早く達成するという観点からは、母体の血液から脳への移行速度は速いほうが良い。しかし、胎児の体内では母体の場合と相反して、血液から脳への移行速度は遅いほうが望ましいことになる。

プロポフォールを等速で持続静注した場合、血液中と各臓器内における濃度の比は、時間が経過すると一定の平衡値に達する²⁴⁾。しかし、平衡値に達する時間は、血流分布、血液と臓器の間に存在する関門(血液脳関門など)の通過性、分布容積、分解や排泄する能力(臓器クリアランス)などによって左右される。したがって、血液から各臓器へのプロポフォールの移行速度は濃度比が平衡に達する時間から判定できる²⁵⁾。なお、濃度比の平衡値は分布容積の違いによってそれぞれ特有の値を示すと考えられる。また、胎盤や脳は血流の豊富な臓器である²⁶⁾。以上の点を考慮し今回は持続静注開始60分後の濃度比を平衡値と見なして移行速度を判定した。

Daillandら¹¹⁾は、11名の帝王切開術の麻酔をプロポフォールの持続静注で行ない、母体の静脈血と臍帯静脈血中の濃度比を測定している。それによると、胎児が娩出された時点、すなわちプロポフォールの持続静注開始20.2 ± 1.9分後では、両者の比が0.76 ± 0.10であったと報告されている。今回の実験で求められたウサギの母体と胎仔の血中プロポフォールの濃度比は、持続静注10分後で0.37であり、30分後では0.96であった。濃度比の推移を時間の指数関数と見なし²³⁾、今回の実測値から最小二乗法を用いて持続静注20分後の濃度比を求めると0.72前後になる。この値は、Daillandら¹¹⁾の20分前後で測定された値に近く、胎盤を介したプロポフォールの移行は、ヒトとウサギの間で同じような推移を示すと考えられる。

一方、脳内のプロポフォール濃度はヒトで実測することが不

可能であり、動物での測定値で代用する以外に方法がない。今回のウサギの測定では、母体の脳内と母体の血液中の濃度比が平衡に達した時間(10分以上30分未満)は、胎仔血中と母体血中の濃度比の場合とほぼ同じであった。すなわち、プロポフォル麻酔では、母体の血液脳関門を介する移行速度と胎盤を介する移行速度に差がなく、母体の麻酔を十分なものにしようとする、胎仔の血中濃度も同じ時間経過で上昇することが示唆される。前述したように、帝王切開術での麻酔深度の推移は、母体では速やかであるが胎児では緩徐な方が望ましい。ここまでの実験結果は、プロポフォルが帝王切開術のための理想的な麻酔薬としての条件を満たしていない。

胎盤を介する移行速度と母体の脳への移行速度の関係が理想的でなくとも、胎児の血液から脳への移行速度が遅ければ帝王切開の麻酔に使用できる可能性がある。しかし、今回のウサギ胎仔の所見を見ると、血液中と脳内のプロポフォルの濃度が平衡に達する時間(10分以内)は母体の場合に比べて有意に短く、上記の可能性は否定的であると考えられた。したがって、今回の所見はプロポフォルが帝王切開術のための理想的な麻酔薬ではないことを示していると考えられる。なお、胎仔の血液から脳への移行速度が速い理由については、脳の水分量や胎生循環などについて考察する必要があると考えられた。

今回測定されたウサギ胎仔および母体の脳の乾湿重量比(0.12と0.24)から、胎仔の脳実質量は母体の脳の約1/2と判定される。プロポフォルは脂溶性が高く水にはほとんど溶解しない²⁷⁾。したがって、胎仔の脳におけるプロポフォルの分布容積は、母体の脳よりかなり小さいものと推定される。このことは、脳と血液における濃度比の平衡値が母体では0.81前後であったのに対し、胎仔では0.34前後と半分以下であることから裏付けられる。血液から他の臓器へ物質が移動する場合、受け取る側の分布容積が小さければ濃度が平衡に達する時間は短縮する²⁵⁾。すなわち、胎仔では脳の実質量が少ないため、プロポフォルの作用が早く出現すると考えられる。なお、ヒトでも胎児の脳の実質量は成人の約半分であり²⁸⁾、上記の事情はヒトとウサギで類似したものと考えられる。

プロポフォルの胎仔の脳への移行速度が母体に比べて速い理由としては、上記の分布容積の問題のほか、血液脳関門が未発達であること^{29)~32)}、脳血流量が成体の約2倍あること³³⁾などが関与していると考えられる。さらに、胎生循環では胎盤からの血液は静脈管を介して肝を迂回するとともに、卵円孔を介して肺を迂回する³⁴⁾。プロポフォルは、ほとんどが肝と肺で代謝される^{35)~37)}。したがって、胎生循環ではクリアランスが小さく、胎盤から送られてくるプロポフォルはほとんど代謝を受けることなく脳に到達する。これらの胎生期の特殊性に基づく影響は、プロポフォルに対して限定されたものではない。しかし、帝王切開術の麻酔薬に関する適否の検討や麻酔の実施にあたって考慮すべき事項と思われる。

帝王切開術の麻酔薬については、薬物動態に加え薬理学の検討を要する。とくに、呼吸抑制の強いものは新生児の生命を脅かす。今回の実験におけるCp50の値から、ウサギ胎仔では脳内のプロポフォル濃度が $0.46 \mu\text{g/g}$ に達すると半数に重篤な呼吸抑制が出現すると判定された。ちなみに、この時点での母体におけるプロポフォルの血中濃度は $2.5 \mu\text{g/ml}$ 前後であった。成熟ウサギが麻酔から醒めるプロポフォルの血中濃度は $7.2 \mu\text{g/ml}$ であるので³⁸⁾、皮膚切開に反応させないためには、

さらに高い血中濃度を必要とするのは容易に想像がつく。また、ヒトでの皮膚切開に反応しないプロポフォルの血中濃度は $3.3 \mu\text{g/ml}$ 以上である³⁹⁾。したがって、母体の皮膚切開が可能な血中濃度は、Cp50を呈した時点の血中濃度より高いことになる。

今回の実験では、動物愛護の観点からイソフルランの吸入とベクロニウム静注を併用した。しかし、対照群の胎仔では呼吸抑制が見られず、これら併用薬の影響は無視し得ると考えられる。ヒトとウサギを同列に論ずることには問題があるが、今回の実験結果はプロポフォルが新生児の呼吸抑制の原因であるという報告^{11)~14)}の推定を裏付けるものと考えられる。さらに、プロポフォルを投与した全群の胎仔の脈拍数は対照群に比べ有意に減少していた。今回の実験では、この脈拍数の減少がプロポフォルの直接作用によるものか、呼吸抑制の結果により生じたものかを判別することができなかった。しかし、いずれにしても脈拍数の減少が認められたことも、新生児の生命がプロポフォルによって脅かされる可能性を示唆するものと思われる。

現在、緊急を要する帝王切開の麻酔には、超短時間作用性のバルビタールを急速単回静注する方法が多く用いられている。しかし、この方法では母親の術中覚醒、および新生児の呼吸抑制を無視できない^{40)~42)}。なお、吸入麻酔薬を使用するにしても子宮弛緩作用があるため低濃度での使用に限られ、導入には静脈麻酔薬が必要となる。今回は急速単回静注の場合の調査を行っていないが、この投与方法では急激に母体の血中薬物濃度が上昇し、持続静注時に比べ短時間で他の組織に薬物が移行することは想像に難くない。このような事情から、新しい静脈麻酔薬の開発が望まれるとともに、現存のものについても胎盤と血液脳関門の通過性を再検討する必要があると思われる。胎盤および血液脳関門の通過性は、分子量、脂溶性、イオン化の度合いなどによって左右される²⁴⁾。現在のところ、種々の麻酔薬に関し胎盤と血液脳関門の通過性を同一個体で比較した報告は見当たらない。一羽の母ウサギからは3羽ないし9羽の胎仔が得られる。今回の実験を通じ、妊娠29日目のウサギは、帝王切開術の麻酔薬の開発や現存の麻酔薬を再検討するために適した動物モデルであると考えられた。

今回の研究はプロポフォルと他の麻酔薬を比較しておらず、持続静注法以外の投与方法も検討していない。また、プロポフォルの濃度を測定した時点も3点のみで問題がないとは言えない。しかし、プロポフォルはウサギの胎盤を介する移行速度と血液脳関門を介する移行速度に差がないこと、胎仔では血中から脳への移行が母体に比べ早いこと、および胎仔の呼吸を強く抑制することなどから帝王切開術に適した麻酔薬とは言いがたいと結論された。やむを得ずプロポフォルを使用するときは新生児に対する呼吸管理の準備が不可欠であると考えられる。

結 論

妊娠29日目のウサギにプロポフォルを持続静注し、薬物動態と胎仔に与える影響を検討し、以下の結果を得た。

1. プロポフォルでは、母体の血液脳関門を介する移行速度と胎盤を介する移行速度に差がなかった。
2. 胎仔の血中から脳へのプロポフォルの移行は、母体に比べて早く、持続静注開始後10分以内に脳内と血中濃度は平衡に達した。

3. ウサギにおけるCp50は0.46 $\mu\text{g/g}$ であり、この時点での母体の血中プロポフォル濃度は、皮膚切開が可能な濃度より低かった。

以上の所見より、プロポフォルは帝王切開術に適した麻酔薬ではないことが示唆された。また、妊娠29日目のウサギは帝王切開術のための麻酔薬の開発や検討に使用できる有用なモデルであると判定された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導と御高聞を賜りました金沢大学医学部麻酔・蘇生学講座 小林 勉 教授に深謝致します。また、終始直接御指導、御助言を頂きました金沢大学医学部麻酔・蘇生学講座 山本 健 助教授に心から感謝いたします。本研究の遂行にあたり多大なるご協力を戴きました麻酔・蘇生学講座の諸先生方に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Kay NH, Uppington J, Sear JW, Douglas EJ, Cockshott ID. Pharmacokinetics of propofol ('Diprivan') as an induction agent. *Postgrad Med J* 3: 55-57, 1985
- 2) Nolan A, Reid J. Pharmacokinetics of propofol administered by infusion in dogs undergoing surgery. *Br J Anaesth* 70: 546-551, 1993
- 3) Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, Gordon EA, Knott S, Ruane RJ. Species differences in blood profiles, metabolism and excretion of ^{14}C -propofol after intravenous dosing to rat, dog and rabbit. *Xenobiotica* 21: 1243-1256, 1991
- 4) Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JM. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 76: 334-341, 1992
- 5) Smith I, White PF, Nathanson M, Gouldson R. Propofol. An update on its clinical use. *Anesthesiology* 81: 1005-1043, 1994
- 6) Kanto J, Gepts E. Pharmacokinetic implication for the clinical use of propofol. *Clin Pharmacokinet* 17: 308-326, 1989
- 7) Moore J, Bill KM, Frynn RJ, McKeating KT, Howard PJ. A comparison between propofol and thiopentone as induction agents in obstetric anaesthesia. *Anaesthesia* 44: 753-757, 1989
- 8) Valtonen M, Kanto J, Rosenberg P. Comparison of propofol and thiopentone for induction of anaesthesia for elective Cesarean section. *Anaesthesia* 44: 758-762, 1989
- 9) Gin T, Yau G, Jong W, Tan P, Leung RKW, Chan K. Disposition of propofol at Cesarean section and in the postpartum period. *Br J Anaesth* 67: 49-53, 1991
- 10) Finster M, Pedersen H, Strobel AF, Stein DJ, Silva M. Obstetric anaesthesia. *Minerva Anesthesiol* 58: 853-856, 1992
- 11) Dailland P, Cockshott ID, Lirzin JD, Jacquinet P, Jorrot JC, Devery J, Harmey JL, Conseiller C. Intravenous propofol during Cesarean section: placental transfer, concentrations in breast milk, and neonatal effects. a preliminary study. *Anesthesiology* 71: 827-834, 1989
- 12) Gregory MA, Gin T, Yau G, Leung RKW, Chan K, Oh TE. Propofol infusion anaesthesia for Cesarean section. *Can J Anaesth* 37: 514-520, 1990
- 13) Yau G, Gin T, Ewart MC, Kotur CF, Leung RKW, Oh TE. Propofol for induction and maintenance of anaesthesia at Cesarean section. *Anaesthesia* 46: 20-23, 1991
- 14) Celleno D, Capogna G, Emanuelli M, Varrassi G, Muratori F, Constantino P, Sebastiani M. Which induction drug for Cesarean section? a comparison of thiopental sodium, propofol, and midazolam. *J Clin Anesth* 5: 284-288, 1993
- 15) Collins GGS. Effects of the anaesthetic 2,6-diisopropylphenol on synaptic transmission in the rat olfactory cortex slice. *Br J Pharmacol* 95: 939-949, 1988
- 16) Concas A, Santoro G, Mascia MP, Serra M, Sanna E, Biggio G. The general anesthetic propofol enhances the function of gamma-aminobutyric acid-coupled chloride channel in the rat cerebral cortex. *J Neurochem* 55: 2135-2138, 1990
- 17) Hara M, Kai Y, Ikemoto Y. Propofol activates GABAA receptor-chloride ionophore complex in dissociated hippocampal pyramidal neurons of the rat. *Anesthesiology* 79: 781-788, 1993
- 18) Ponte J, Sadler CL. Effect of thiopentone, etomidate and propofol on carotid body chemoreceptor activity in the rabbit and the cat. *Br J Anaesth* 62: 41-45, 1989
- 19) Goodman NW, Black AMS, Carter JA. Some ventilatory effects of propofol ('Diprivan') as sole anaesthetic agent. *Br J Anaesth* 59: 1497-1503, 1987
- 20) Nilsson R. Lung compliance and lung morphology following artificial ventilation in the premature and full-term rabbit neonate. *Scand J Respir Dis* 60: 206-214, 1979
- 21) Mather IE, Selby DG, Runciman WB, McLean CF. Propofol: assay and regional mass balance in the sheep. *Xenobiotica* 19: 1337-1347, 1989
- 22) Shyr MH, Tsai TH, Tan PPC, Chen CF, Chan SHH. Concentration and regional distribution of propofol in brain and spinal cord during propofol anesthesia in the rat. *Neurosci Lett* 184: 212-215, 1995
- 23) 吉村 功. 毒性・薬効データの統計解析. 事例研究によるアプローチ, 第8版, 205-233頁, サイエンス社, 東京, 1999
- 24) 加藤隆一. 薬物動態理論. 臨床薬物動態学, 第2版, 91-106頁, 南江堂, 1998
- 25) 粟津莊司, 渡邊淳. コンパートメントモデル. 薬物速度論の基礎, 第7版, 1-34頁, 廣川書店, 東京, 1998
- 26) 星 猛, 林 秀生, 菅野富夫, 中村嘉男, 佐藤昭夫, 熊田 衛, 佐藤俊英. 特殊部位の循環. 医科生理学展望, 第17版, 600-619頁, 丸善, 東京, 1996
- 27) Cockshott ID. Propofol ('Diprivan') pharmacokinetics and metabolism an overview. *Postgrad Med J (suppl)*: 45-50, 1985
- 28) McArdle CB, Richardson CJ, Nicholas DA, Mirfakhraee M, Hayden CK, Amparo EG. Developmental features of the neonatal brain: MR imaging. *Radiology* 162: 223-229, 1987
- 29) Saunders NR, Habgood MD, Dziegielewska KM. Barrier mechanisms in the brain, II. Immature brain. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 26: 85-91, 1999
- 30) Mollgard K, Saunders NR. The development of the human blood-brain and blood-CSF barriers. *Neuropathol Appl Neurobiol* 12: 337-358, 1986
- 31) 若井 晋. 血液脳関門, 血液脳脊髄液関門の発生. 脳神経 33: 1077-1092, 1981
- 32) Boutroy MJ. Drug-induced apnea. *Biol Neonate* 65: 252-257,

- 1994
- 33) Kim CS, Binienda Z, Sandberg J. Construction of a physiologically based pharmacokinetic model for 2,4-dichlorophenoxyacetic acid dosimetry in the developing rabbit brain. *Toxicol Appl Pharmacol* 136: 250-259, 1996
- 34) Gregory GA. *Pediatric anesthesia*, second edition, p25-61, Churchill Livingstone, New York, 1989
- 35) Raof AA, Augustijns PF, Verbeeck RK. In vivo assessment of intestinal, hepatic, and pulmonary first pass metabolism of propofol in the rat. *Pharm Res* 13: 891-895, 1996
- 36) He YL, Ueyama H, Tashiro C, Mashimo T, Yoshiya I. Pulmonary disposition of propofol in surgical patients. *Anesthesiology* 93: 986-991, 2000
- 37) Kuipers JA, Boer F, Olieman W, Burm AG, Bovill JG. First-pass lung uptake and pulmonary clearance of propofol: assessment with a recirculatory indocyanine green pharmacokinetic model. *Anesthesiology* 91: 1780-1787, 1999
- 38) Adam HK, Glen JB, Hoyle PA. Pharmacokinetics in laboratory animals of ICI 35 868, a new i.v. anaesthetic agent. *Br J Anaesth* 52: 743-746, 1980
- 39) Smith C, McEwan AI, Jhaveri R, Wilkinson M, Goodman D, Smith LR, Canada AT, Glass PS. The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 81: 820-828, 1994
- 40) Krissel J, Dick WF, Leyser KH, Gervais H, Brockerhoff P, Schranz D. Thiopentone, thiopentone/ketamine, and ketamine for induction of anesthesia in Cesarean section. *Eur J Anaesthesiol* 11: 115-122, 1994
- 41) Schultetus RR, Hill CR, Dharamraj CM, Banner TE, Berman LS. Wakefulness during Cesarean section after anesthetic induction with ketamine, thiopental, or ketamine and thiopental combined. *Anesth Analg* 65: 723-728, 1986
- 42) Haram K, Lund T, Sagen N, Boe OE. Comparison of thiopentone and diazepam as induction agents of anaesthesia for Cesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand* 25: 470-476, 1981

Safety Assessment of Propofol Anesthesia for Cesarean Section in Rabbits Shuichi Ishizuka, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920-8640 — *J. Juzen Med Soc.*, **110**, 199 — 205 (2001)

Key words propofol, pharmacokinetics, brain concentrations, Cesarean section, neonatal assessment

Abstract

Propofol anesthesia for Cesarean sections remains controversial in terms of its safety for newborns. In the present study, the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol were investigated using rabbits at a gestational period of 29 days (term, 31 days). The animals were anesthetized with 0.5% isoflurane, and were randomly allocated into four groups, these receiving a propofol infusion at the rate of 15 mg/kg/hr for 10 minutes (10-min group, n=8), 30 minutes (30-min group, n=8), 60 minutes (60-min group, n=8), for 60 minutes, and not at all (control group, n=8). The fetuses were then delivered by Cesarean section. The ratio of propofol concentration in fetus blood to maternal blood had not yet reached equilibrium in the 10-min group, but had in the 30-min group. The same result was obtained for the ratio for maternal brain to maternal blood. On the other hand, the ratio for fetus brain to fetus blood had already reached equilibrium in the 10-min group. These observations indicate that propofol was transferred from fetus blood to the fetus brain faster than from maternal blood to the maternal brain, or from maternal blood to fetus blood. Pharmacodynamically, a severe respiratory depression occurred in half of the fetus at a propofol concentration of 0.46 $\mu\text{g/g}$ in the brain, in a level that was observed when the maternal blood concentration of propofol was still less than that required for surgery. It is therefore to be concluded that use of propofol anesthesia for Cesarean sections is not safe for newborns, as it is likely to induce fetal respiratory depression.