

動脈血酸素分圧がプロポフォール持続投与時の薬物動態に与える影響

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: 坪川, 恒久 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9187

動脈血酸素分圧がプロポフォール持続投与時の 薬物動態に与える影響

金沢大学医学部医学科麻酔・蘇生学講座 (主任: 小林 勉教授)
坪 川 恒 久

動脈血酸素分圧 (arterial oxygen pressure, PaO₂) が、プロポフォールの薬物動態とプロポフォールの基剤である脂肪の代謝にどのような影響を与えるかを、24羽のウサギ (体重 3.1~3.7kg) を用いて検討した。イソフルラン麻酔下で必要な外科的処置をおこなったうえ、イソフルランの投与を中止し、100% 酸素吸入下に 30mg/kg/時の速度でプロポフォールの持続静注を開始した。90分間持続投与した後、ウサギを無作為に高酸素群 (100% 酸素吸入)、空気吸入群 (空気吸入)、および低酸素群 (10% 酸素吸入) の3群に分けた。群分けから60分後に、カラードマイクロスフェア法により肝血流量を測定した。続いて、プロポフォールの持続投与を中止し、経時的に採血してプロポフォールの血中濃度減衰曲線を作製し、1コンパートメントモデルを用いて解析した。プロポフォールの血中濃度は、高速液体クロマトグラフィを用いて測定した。プロポフォールは、ほとんどが肝で代謝、排泄されることから、全身クリアランスを肝血流量で割り、肝のプロポフォール除去率を算出した。また、動脈血中の総ケトン体濃度 (total ketone bodies concentration, TKB) と動脈血炭酸ガス分圧 (arterial carbon dioxide pressure, PaCO₂) を測定し、脂肪代謝を評価した。血中プロポフォール濃度は、群分け後60分の時点で、高酸素群 8.0±1.6μg/ml (平均値±標準偏差)、空気群 7.4±1.2μg/ml、低酸素群 15.2±2.0μg/ml を示し、低酸素群の値が他の2群に比較し有意に上昇していた (P<0.05, 分散分析)。高酸素群と空気群の全身クリアランスは、70ml/kg/分前後であったが、低酸素群の値は、33.8±4.6ml/kg/分と有意に低下していた。低酸素群の全身クリアランスが大きく低下した原因は、肝血流量と肝のプロポフォール除去率がともに減少したためである。プロポフォール投与により、高酸素群の TKB は対照値の約4倍に上昇したが、PaCO₂ は変化しなかった。空気群の TKB は対照値から変化しなかったが、PaCO₂ は対照値の 34.0±2.0mmHg から 38.6±3.6mmHg へと有意に増加し、他の2群との比較でも有意に高くなった。低酸素群の TKB と PaCO₂ には、変化が認められなかった。以上の結果は、高酸素下でプロポフォールの持続静注をおこなうと、多量のケトン体が産生されることを示している。一方、低酸素下ではプロポフォールのクリアランスが低下し、血中濃度が上昇することを示している。したがって、プロポフォールの持続静注をおこなう場合には、PaO₂ を生理的範囲に維持すべきであると結論された。しかし、この場合でも二酸化炭素の産生量増加に留意する必要があると考えられた。

Key words arterial oxygen pressure, fat metabolism, pharmacokinetics, propofol

プロポフォール (Diprivan™, Zeneca Pharmaceuticals, Macclesfield, UK) は、フェノール誘導体に属する新しい静脈麻酔薬であり、代謝が速く¹⁾、臨床では麻酔の導入が早い、麻酔からの覚醒が早い、蓄積性がない²⁾、麻酔深度を調整しやすいなどの長所を有している。このような性質から、プロポフォールは麻酔導入薬として臨床使用が開始されたが、持続静注による麻酔維持薬としても広く使用されるようになった。さらに、近年では集中治療において人工呼吸管理をおこなう際の鎮静薬として非常に有用であるとする報告が多くなされている^{3)~6)}。

手術室や集中治療室では、高濃度酸素を用いて呼吸管理をおこなう場合が多く、患者は高酸素血症になりやすい。一方、肺機能障害や循環障害のために患者が低酸素血症におちいることもある。一般に薬物や生体内物質の代謝速度は、高酸素下で増加する場合はしばしばあり、低酸素下で減少する場合は多いと

いわれている⁷⁾。プロポフォールに関する低酸素下の薬物動態の研究としては、Audibert ら⁸⁾ が一回静注時の代謝速度の低下を報告しているが、持続静注については報告がない。また、プロポフォールは脂肪乳剤として供給されており、本剤の持続静注は脂肪の大量投与を伴うことになる。しかし、血液の酸素化の状態と脂肪の代謝の関係を調べた報告は多くない。今回、著者はウサギを純酸素吸入群、空気吸入群および低濃度酸素吸入群の3群に分け、動脈血酸素分圧 (arterial oxygen pressure, PaO₂) の変化がプロポフォールの薬物動態と脂肪の代謝に与える影響を検討した。

対象および方法

1. プロポフォール

プロポフォールは、図1の様な化学構造を有し、水に極めて

平成7年12月13日受付, 平成8年1月11日受理

Abbreviations: AKBR, arterial ketone body ratio; C_{ss}, concentration at steady state; CL_L, liver clearance; CL_T, total body clearance; FIO₂, fractional concentration of inhaled oxygen; HPLC, high performance liquid chromatography; ICU, intensive care unit; k_e, elimination rate constant; LAF, liver artery blood flow; LBF,

溶けにくいいため、脂肪乳剤として提供されている。この溶液は、プロポフォール 10mg/ml を含有する白色の水性等張懸濁液である。基剤として精製大豆油 100mg/ml と卵黄より精製したレシチン 12mg/ml を含有している⁹⁾。大豆油の主成分は、長鎖脂肪酸トリグリセリドであり、その構成脂肪酸はリノール酸 55%、オレイン酸 25%、リノレン酸 7% などである¹⁰⁾。

II. 実験動物の準備

実験には、日本白色種(三共ラボ, 富山)の雄ウサギ24羽を用いた。酸素 5 l/分とイソフルラン(ダイナボット, 東京) 1~2% をマスクから吸入させ、動物を麻酔した。右耳介静脈に24ゲージのテフロンカテーテル(Jelco™, Critikon, Rome, Italy)を留置し、乳酸加リンゲル液(テルモ, 東京)を 10ml/kg/時の速度で投与した。気管切開を行った後、人工呼吸器 SN-480-5(シナノ, 東京)に接続し、換気量 15ml/kg, 換気回数 30/分, 呼気終末陽圧(positive end expiratory pressure, PEEP) 2cmH₂O の設定で人工呼吸を開始した。筋弛緩を得るため、人工呼吸開始と同時に臭化パンクロニウム(日本オルガノン, 東京) 2mg を静注し、その後は適宜に 1mg を追加した。右大腿動脈と右外頸静脈に長さ 44mm, 18ゲージのテフロンカテーテル(Critikon)を挿入し、圧測定装置 2G82(日本電気三栄, 東京)に接続して、動脈圧ならびに中心静脈圧を直接測定した。なお、右大腿動脈カテーテルは採血路としても使用した。PaO₂, 二酸化炭素分圧(arterial carbon dioxide pressure, PaCO₂)および pH の測定には、自動動脈血液ガス分析装置 ABL-3(Radiometer, Copenhagen, Denmark)を使用した。臓器血流量測定用カラードマイクロスフェア(プライムテック, 東京)投与路として、右総頸動脈より長さを 30cm に切断した外径 1mm の硬膜外カテーテル(八光, 東京)を中枢側に向かって挿入し、カテーテル先端が左心室内に位置することを圧波型により確認した。

III. 実験手順

外科的手技を終了した後、PaCO₂が 30~35mmHg になるように人工呼吸の換気回数を調節した。なお、この調節以降は、換気回数、換気量(15ml/kg)および PEEP(2cmH₂O)の設定を変更しなかった。次に、動脈血中ケトン体濃度測定用の採血と動脈血ガス分析をおこない、対照値とした。採血後、イソフルランの投与を中止し、純酸素吸入下にシリンジポンプ IP-21(日機装, 東京)を用いてプロポフォールを 30mg/kg/時の速度で 90分間持続投与した。動脈血ガス分析とプロポフォール濃度測

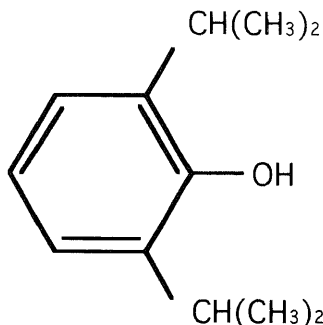


Fig. 1 Chemical structure of propofol.

定用の採血をおこなった後、ウサギを無作為に高酸素群、空気群および低酸素群の 3 群に分けた。高酸素群には純酸素を吸入させ、空気群には空気を吸入させた。低酸素群には、空気と窒素(宇野酸素, 福井)を容量 10l のポリタンク内で混合し、吸入酸素濃度分画(fractional concentration of inhaled oxygen, FiO₂)を 0.1 としたものを吸入させた。なお、FiO₂は酸素濃度計 Model 331(アムコ, 東京)を用いて測定し、規定の濃度であることを確認した。群分けより 60分経過した時点で、カラードマイクロスフェア(直径 15μm) 500万個を左心室内に留置してあるカテーテルから投与した。同時に大腿動脈から、定流量ポンプ Minipuls 3(Gilson, Villers-le-Bel, France)を用いて 5ml/分の速度で 1分間持続的に採血し、心拍出量を算出するための血液として保存した。さらに、動脈血ガス分析、ケトン体測定用の採血をおこなった後、プロポフォールの持続静注を停止した。持続静注停止の時点から 2分毎に 5回動脈血 0.5ml を採取した。この検体中のプロポフォール濃度を測定し、血中濃度減衰曲線を作製した。採血終了後、プロポフォールを大量投与し、続いて塩化カリウム 2mol/l 液(丸石製薬, 大阪) 3ml を静注してウサギを安楽死させた。

IV. 心拍出量と臓器血流量の測定

採取された心拍出量測定用の血液 5ml に 2 規定の水酸化ナトリウム 15ml を加え、24時間 60℃ に加温して組織を分解した。この分解液を 1500回転/分で 10分間遠心分離し、沈渣をマイクロスフェア用浮遊液に溶解して検体とした。フックスローゼンタール血球数測定用プレバート(萱垣製作所, 東京)に検体を滴下し、光学顕微鏡 HFX-II F(Nikon, 東京)を用いて含まれているマイクロスフェア数を計数した。この数と採取した血液量(5ml), および左心室内に投与したマイクロスフェア数(5,000,000個)より、(1)式に従い心拍出量を算出した。

$$CO = V_{\text{blood}} \times \frac{5,000,000}{M_{\text{blood}}} \dots\dots(1)$$

CO, 心拍出量; V_{blood}, 採取した血液量 (=5ml)

M_{blood}, 採取した血液内のマイクロスフェア数

臓器血流量を算出するために、ウサギの死亡確認後、胃、小腸、大腸、大網、脾、肝および脾を摘出した。摘出臓器は圧迫により脱血し、管腔臓器については内容を除去した。各臓器の重量を上皿秤を用いて測定した。おのおのの臓器から約 1g の標本を切りだし、電子式上皿天秤(日本シベルワグナー, 横浜)を用いて重量を正確に測定した。この標本に 2 規定の水酸化ナトリウム 5ml を加え、24時間 60℃ に加温して組織を分解し、心拍出量の測定と同様な方法で各標本に含まれるマイクロスフェア数を計数した。心拍出量、臓器重量、標本重量および標本内マイクロスフェア数から(2)式に従い、臓器血流量を算出した。

$$F_{\text{organ}} = CO \times \frac{W_{\text{organ}}}{W_{\text{sample}}} \times \frac{M_{\text{sample}}}{5,000,000} \dots\dots(2)$$

F_{organ}, 臓器血流量; CO, 心拍出量; W_{organ}, 臓器重量

W_{sample}, 標本の重量; M_{sample}, 標本内マイクロスフェア数

liver blood flow; PaO₂, arterial oxygen pressure; PaCO₂, arterial carbon dioxide pressure; PEEP, positive end expiratory pressure; PVF, portal vein blood flow; R_{inf}, infusion rate of propofol; TKB, total ketone bodies concentration; V_d, distribution volume

マイクロスフェアは消化管を塞栓するので、門脈血はマイクロスフェアを含まない。したがって、肝の標本から計数されたマイクロスフェアはすべて肝動脈血流 (liver artery blood flow, LAF) によるものである。門脈血流量 (portal vein blood flow, PVF) は胃、小腸、大腸、大網、脾、脾の血流量の合計とし、LAF と PVF の合計を肝血流量 (liver blood flow, LBF) とした。得られた心拍出量と臓器血流量に関しては、各測定値を体重で割ることで補正をおこなった。

V. プロポフォール血中濃度の測定

プロポフォール血中濃度の測定は、Plummer¹¹⁾の方法に準じて高速液体クロマトグラフィ (high performance liquid chromatography, HPLC) を用いておこなった。すなわち、検体として動脈血全血 0.5ml を容量 10ml の遠心管 (岩城ガラス, 東京) に取り、これにシクロヘキサノール (和光純薬, 大阪) 5ml, 0.1mol/l のリン酸 2 水素ナトリウム (和光純薬) 溶液 1ml および内部標準物質としてチモール (和光純薬) 1 μ g を加え、振盪機 R-10 (大洋科学, 東京) に乗せて 15 分間振盪した。この遠心管を冷却遠心機 M-160-IV (佐久間製作所, 東京) を用いて 4 $^{\circ}$ C, 3000 回転/分で 15 分間遠心した後、有機層を新たな遠心管に移し、テトラメチルアンモニウム (ナカライテスク, 京都) 1 μ g を加えた。この遠心管の内容を 50 $^{\circ}$ C の加温下で窒素ガスにより乾固したうえ、HPLC の移動相 200 μ l に溶解し、最終的な検体として使用した。高速液体クロマトグラフ装置には System 6000 (Waters associates, Milford, USA) を、カラムには μ Bondapak C₁₈TM (Waters associates) を用いた。移動相には、アセトニトリル (和光純薬) 700ml, 滅菌精製水 (ヨシダ, 東京) 300ml とトリクロロ酢酸 (和光純薬) 1ml を混合し、ヘリウムガス (大同ほくさん, 金沢) を 30 分間通気して脱気した物を使用した。移動相の流量は 2.0ml/分とした。検出器には蛍光検出器 Waters 4-70TM (Waters associates) を用い、励起波長を 276nm, 検出波長を 310nm に設定した。

各ウサギ毎に、プロポフォール投与前に動脈血 2ml を採取し、0.5ml ずつ 4 本の遠心管に分注し、それぞれに 1~20 μ g の異なる量のプロポフォールを加えた検量線用検体を用意した。この検量線用検体からプロポフォールと内部標準物質のピーク高比を求め、検量線を作製した。これらの検量線は、良好な直線性を示し、相関係数は 0.98 以上であった。また、各ウサギの検量線の傾きの平均は、0.216 \pm 0.015ml/ μ g であり、変動係数は 7.0% であった。

VI. ケトン体濃度の測定

Williamson の原法¹²⁾に従い、酵素法によりアセト酢酸と β ヒドロキシ酪酸の濃度を測定し、両者の和の総ケトン体濃度 (total ketone bodies concentration, TKB) と比の動脈血中ケトン体比 (arterial ketone body ratio, AKBR) を算出した。測定には、血中ケトン体濃度測定キット (三和, 名古屋) を用いた。検体として動脈血 2ml を採取し、直ちに 4 $^{\circ}$ C で 3000 回転/分の遠心分離を 15 分間おこなって血漿を分離し、測定まで氷温にて保存した。分離した血漿のうち 1ml に除蛋白液 1ml を加え、4 $^{\circ}$ C にて 8000 回転/分の遠心分離を 30 分間おこない、その上清を検体とした。ケトン体濃度測定装置 KETO 340 (三和) を用いて、アセト酢酸と β ヒドロキシ酪酸の濃度を測定した。

VII. 薬物動態学的解析

解析モデルとして 1 コンパートメントモデルを用いた。すなわち、プロポフォールの持続静注停止後の血中濃度の対数グラフから、回帰直線を求めた。1 コンパートメントモデルでは、持続静注停止 t 分後の後の血中濃度は、次の式(3)に従う。よって、回帰直線の傾きに 2.303 をかけて除去速度定数 (elimination rate constant, k_e) を算出した。

$$\log C = \log C_{ss} - \frac{k_e}{2.303} t \quad \dots\dots(3)$$

C , プロポフォールの血中濃度

C_{ss} , プロポフォールの定常時血中濃度

また、プロポフォールの持続静注停止時の血中濃度は、定常時血中濃度 (concentration at steady state, C_{ss}) に達しているのて次の 2 式が成立する。

$$V_d = \frac{R_{inf}}{C_{ss} \cdot k_e} \quad \dots\dots(4)$$

$$CL_T = V_d \cdot k_e \quad \dots\dots(5)$$

C_{ss} , k_e およびプロポフォール投与速度 (infusion rate of propofol, R_{inf}) より分布容積 (distribution volume, V_d) と全身クリアランス (total body clearance, CL_T) を算出した。プロポフォールは主として肝で代謝されることから¹³⁾¹⁴⁾, CL_T は肝クリアランス (liver clearance, CL_L) に等しいと考え、 CL_T を LBF で除して肝のプロポフォール除去率を求めた。

VIII. 統計方法

得られた成績はすべて平均値 \pm 標準偏差で示した。3 群間の

Table 1. Physiologic values at control period

Group ^{a)}	Number of rabbits	Weight (kg)	HR ^{b)} (beats/min)	BP ^{c)} (mmHg)	pH	PaCO ₂ ^{d)} (mmHg)	PaO ₂ ^{e)} (mmHg)
Hyperoxia	8	3.3 \pm 0.1 ⁹⁾	258 \pm 22	113 \pm 8	7.41 \pm 0.05	32.3 \pm 4.5	579 \pm 57
Normoxia	8	3.4 \pm 0.1	273 \pm 15	121 \pm 10	7.43 \pm 0.05	34.0 \pm 2.0	538 \pm 46
Hypoxia	8	3.3 \pm 0.1	272 \pm 23	111 \pm 9	7.40 \pm 0.05	33.1 \pm 4.8	539 \pm 41

^{a)} Hyperoxia, animals receiving 30mg/kg/hr of propofol under pure oxygen (F_{IO_2} =1.0); normoxia, animals receiving 30mg/kg/hr of propofol under air (F_{IO_2} =0.21); hypoxia, animals receiving 30mg/kg/hr of propofol under air and nitrogen (F_{IO_2} =0.1).

^{b)} HR, heart rate.

^{c)} BP, systolic blood pressure.

^{d)} PaCO₂, arterial carbon dioxide pressure.

^{e)} PaO₂, arterial oxygen pressure.

⁹⁾ Each value represents $\bar{x} \pm SD$.

体重、心拍数、血圧、動脈血ガス分析値、薬物動態学的パラメーターの比較には一元配置分散分析を用い、プロポフォールの血中濃度の推移に関しては二元配置分散分析を用いた。有意差のみられた場合は、多重比較として Scheffé 法を用いた。動脈血ガス分析値、AKBR および TKB の対照値との比較には、対応のある t 検定を用いた。危険率 5% 未満をもって有意差有りとした。

成 績

1. 3 群間の体重、循環動態、ガス分析値およびプロポフォールの総投与量

被検動物の体重には 3 群間で有意差はなかった。対照時の心拍数、血圧および動脈血ガス分析値にも、3 群間に有意差を認めなかった(表 1)。群分け後 60 分の時点では、低酸素群の心拍数および血圧が他の 2 群に比較して有意に低値であった(表 2)。空気群の PaCO₂ は、対照値よりも平均で 4.2mmHg 有意に上昇し、他の 2 群に対して有意に高くなった。一方、高酸素群と低酸素群の PaCO₂ は対照値と変わらなかった。なお、実験中のプロポフォールの総投与量(安楽死のために使用した量は除く)は、全ての動物で 75mg/kg であり、基剤として使用されている脂質の総投与量は 750mg/kg であった。

II. 心拍出量、肝血流量(表 3)

群分け後 60 分目に測定した心拍出量は、低酸素群が他の 2 群に比較して有意に減少していた。LAF は、低酸素群が空気群に比較して有意に低かった。PVF は、3 群間に有意差を認めな

かった。その結果、低酸素群の LBF は、空気群に比較して有意に少なくなり、高酸素群に対しても少ない傾向があった。心拍出量に占める LBF の割合では高酸素群で 33.5±3.7%、空気群で 34.8±2.4%、低酸素群 32.3±5.8% を示し、3 群間に有意差を認めなかった。LBF に占める LAF の割合は、高酸素群で 16.8±4.4%、空気群で 21.2±8.2%、低酸素群で 13.5±4.2% を示し、低酸素群で低い傾向がみられた。

III. プロポフォールの持続静注中の血中濃度(図 2)

プロポフォールの血中濃度は、群分け以降、低酸素群で有意に高かった。群分け後 60 分の血中濃度は、高酸素群で 8.0±1.6μg/ml、空気群で 7.4±1.2μg/ml、低酸素群で 15.2±2.0μg/ml であり、低酸素群では他の 2 群の約 2 倍であった。

IV. プロポフォールの持続静注停止後の血中濃度(図 3)と薬物動態学的指標

持続静注停止後のプロポフォールの血中濃度の対数グラフ値は、時間の経過とともにほぼ直線的に減衰し、1 コンパートメントモデルの適用が妥当と考えられた。このグラフより求めた k₁₂ は、高酸素群が 0.16±0.03、空気群が 0.17±0.03、低酸素群が 0.08±0.02 であり、低酸素群は他の 2 群に比較して有意に小さい値を示した。血中半減期は、高酸素群が 4.6±0.8 分、空気群が 4.3±0.7 分、低酸素群が 9.8±2.9 分であり、低酸素群の値は他の 2 群に比較して有意に延長していた。V_d は、高酸素群が 431±105ml/kg、空気群が 431±77ml/kg、低酸素群が 460±92ml/kg であり 3 群間に差がなかった。CL_T は、高酸素群が 65.1±11.5ml/分/kg、空気群が 70.3±12.7ml/分/kg、低酸素

Table 2. Physiologic values at 60 min after assignment

Group ^{a)}	Number of rabbits	HR ^{b)} (beats/min)	BP ^{c)} (mmHg)	pH	PaCO ₂ ^{d)} (mmHg)	PaO ₂ ^{e)} (mmHg)
Hyperoxia	8	237±38 ^{o)}	110±9	7.41±0.05	30.4±4.2*	597±56*
Normoxia	8	257±24	111±9	7.38±0.07	38.2±3.6	108±21
Hypoxia	8	209±30**	89±10**	7.21±0.08**	30.7±4.6*	44±4**

^{a)} Hyperoxia, animals receiving 30mg/kg/hr of propofol under pure oxygen (F_{IO₂}=1.0); normoxia, animals receiving 30mg/kg/hr of propofol under air (F_{IO₂}=0.21); hypoxia animals receiving 30mg/kg/hr of propofol under air and nitrogen (F_{IO₂}=0.1).

^{b)} HR, heart rate.

^{c)} BP, systolic blood pressure.

^{d)} PaCO₂, arterial carbon dioxide pressure.

^{e)} PaO₂, arterial oxygen pressure.

^{o)} Each value represents $\bar{x} \pm SD$.

*P<0.05 vs. Normoxia; **P<0.05 vs. Hyperoxia.

Table 3. Cardiac output and liver blood flow

Group ^{a)}	Number of rabbits	CO ^{b)} (ml/min/kg)	LAF ^{c)} (ml/min/kg)	PVF ^{d)} (ml/min/kg)	LBF ^{e)} (ml/min/kg)
Hyperoxia	8	230±19 ^{o)}	13±4	64±10	77±12
Normoxia	8	238±18	18±8	65±7	83±12
Hypoxia	8	191±19**	8±2*	53±9	61±10*

^{a)} Hyperoxia, animals receiving 30mg/kg/hr of propofol under pure oxygen (F_{IO₂}=1.0); normoxia, animals receiving 30mg/kg/hr of propofol under air (F_{IO₂}=0.21); hypoxia, animals receiving 30mg/kg/hr of propofol under air and nitrogen (F_{IO₂}=0.1).

^{b)} CO, cardiac output measured by colored-microsphere technique.

^{c)} LAF, liver artery blood flow measured by colored-microsphere technique.

^{d)} PVF, portal vein blood flow measured by colored-microsphere technique.

^{e)} LBF, total liver blood flow, which is sum of LAF and PVF.

^{o)} Each value represents $\bar{x} \pm SD$.

*P<0.05 vs. Normoxia; **P<0.05 vs. Hyperoxia.

群が $33.8 \pm 4.6 \text{ ml/分/kg}$ であり、低酸素群では他の2群の約1/2であり、有意差を認めた。肝におけるプロポフォールの除去率は、高酸素群 0.87 ± 0.09 、空気群 0.85 ± 0.15 、低酸素群 0.55 ± 0.11 であり、低酸素群で他の2群に比較して有意に小さかった。

V. 動脈血中ケトン体濃度およびケトン体比 (表4)

TKBとAKBRの対照値は、3群間に有意差を認めなかった。群分け60分後のTKBは、高酸素群で他の2群に比較して有意に高く、対照値の4倍を越えた。空気群と低酸素群では対照値と変わらなかった。群分け60分後のAKBRは、低酸素群の値が他の2群に比較して有意に低かった。対照時の血漿はすべての

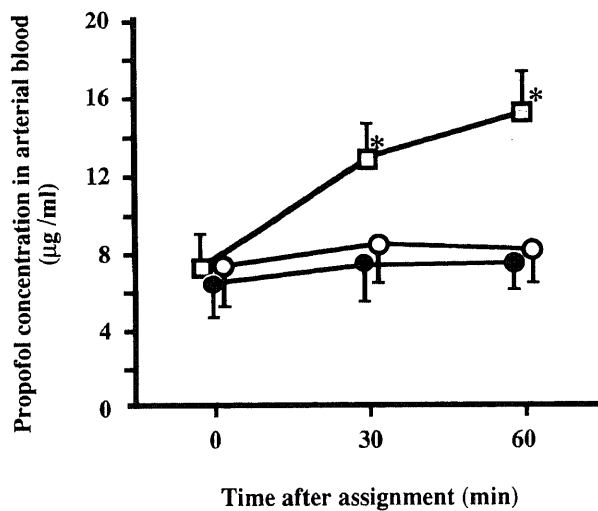


Fig. 2 Concentration of propofol in arterial blood. Propofol was infused continuously at a rate of 30 mg/kg/min into a marginal ear vein of each animal. For 90 min before assignment, all animals were given propofol infusion under pure oxygen. At 0 min, animals were randomly assigned into three groups: hyperoxia, animals receiving propofol infusion under pure oxygen; normoxia, animals receiving propofol infusion under air; hypoxia, animals receiving propofol infusion under nitrogen and air ($F_{I_{O_2}}=0.1$). ○, hyperoxia group; ●, normoxia group; □, hypoxia group. Each value represents $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $P < 0.05$ vs. hyperoxia and normoxia.

検体が清明であったが、プロポフォール投与30分目以後の血漿はすべて乳糜血漿であった。

考 察

手術室や集中治療室 (intensive care unit, ICU) において長時間の人工呼吸管理が必要な患者に対しては、鎮静を目的として吸入麻酔薬や鎮静薬が使用されてきた。しかし、吸入麻酔薬や鎮静薬には、蓄積性、耐性、肝腎障害などの欠点がある¹⁰⁻¹²。これに対してプロポフォールには、代謝が早く蓄積性がないこと²、代謝物に活性がないこと¹、強力な麻酔作用を持つこと¹⁰、呼吸抑制があり人工呼吸器に患者の呼吸を同調させ易いこ

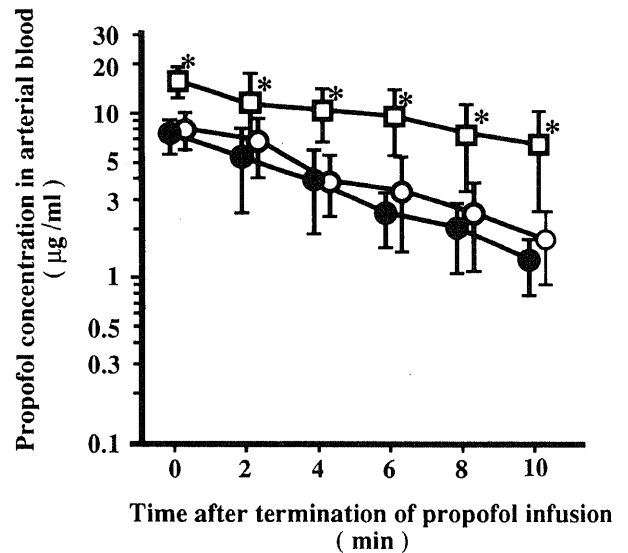


Fig. 3 Time course of propofol concentrations in arterial blood after termination of propofol infusion. Propofol infusion was terminated at 60 min from assignment. Arterial blood samples were obtained at every two min for 10 min after termination of propofol infusion. ○, hyperoxia group; ●, normoxia group; □, hypoxia group. Each value represents $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $P < 0.05$ vs. hyperoxia and normoxia groups.

Table 4. Total ketone bodies concentration and arterial ketone body ratio

Time	Number of rabbits	Hyperoxia ^{a)}		Normoxia ^{b)}		Hypoxia ^{c)}	
		TKB ^{d)} (µM)	AKBR ^{e)}	TKB (µM)	AKBR	TKB (µM)	AKBR
Control period ^{f)}	8	$133 \pm 56^h)$	0.76 ± 0.23	122 ± 43	0.56 ± 0.16	94 ± 33	0.78 ± 0.30
60 min after assignment ^{g)}	8	$556 \pm 162^{*i)}$	0.53 ± 0.10	201 ± 49	0.66 ± 0.17	128 ± 42	$0.16 \pm 0.09^{*j)}$

^{a)} Hyperoxia, animals receiving 30 mg/kg/hr of propofol under pure oxygen ($F_{I_{O_2}}=1.0$).

^{b)} Normoxia, animals receiving 30 mg/kg/hr of propofol under air ($F_{I_{O_2}}=0.21$).

^{c)} Hypoxia, animals receiving 30 mg/kg/hr of propofol under air and nitrogen ($F_{I_{O_2}}=0.1$).

^{d)} TKB, total ketone bodies concentration. TKB is sum of beta-hydroxybutyrate and acetoacetate.

^{e)} AKBR, arterial ketone body ratio. AKBR is calculated as concentration of acetoacetate/beta-hydroxybutyrate.

^{f)} Control period, all rabbits are anesthetized by isoflurane under pure oxygen ($F_{I_{O_2}}=1.0$).

^{g)} 60min after assignment, all rabbits are anesthetized by propofol infusion under each group's condition.

^{h)} Each value represents $\bar{x} \pm \text{SD}$.

* $P < 0.05$ vs. normoxia and hypoxia; ⁱ⁾ $P < 0.05$ vs. Control.

* $P < 0.05$ vs. hyperoxia and normoxia; ^{j)} $P < 0.05$ vs. Control.

と¹⁹、薬剤耐性がないことなどの利点があり、今後、使用が増えたと考えられる。しかし、各種病態下での体内動態に関する検討は十分になされているとは言い難い。

低酸素血症は、ICU や手術室において治療を要する重要な病態の一つである。低酸素血症が薬物の代謝や排泄を抑制し、クリアランスを低下させることは従来から知られており²⁰⁽²¹⁾、そのような場合には薬剤の投与量を減少させるか、あるいは投与を中止すべきだとされている⁷。プロポフォールの CL_T は、LBF と肝における除去率の積として表現される。そこで、今回の実験では、 CL_T の変化に関して LBF と除去率の 2 つの面から検討した。

今回の実験で LBF に影響を与える因子としては、プロポフォールそのものと PaO_2 および $PaCO_2$ の 3 つがある。Carmichael ら²² は、ラットを用いた実験で、プロポフォール投与時には他の静脈麻酔薬や吸入麻酔薬とは異なり、LBF が増加すると報告している。今回の実験で、プロポフォール静注時の心拍出量に対する LBF の割合は、各群とも 35% 前後であった。意識下またはハロセン麻酔下のウサギの LBF は、ともに心拍出量の 23% と報告されている²³ ことから、ウサギにおいてもプロポフォール投与により心拍出量に占める LBF の割合は増加している可能性が高い。このような LBF の増加は、プロポフォール自体の CL_T を高める作用があると考えられる。

LBF への PaO_2 の影響に関して、LBF は高酸素負荷による影響を受けないとする報告が多い²⁴。今回の実験でも、高酸素負荷による LBF の変化は認めなかった。一方、低酸素負荷に関しては、LBF は低下すると報告されている²⁵。本実験の低酸素群 ($FiO_2=0.1$) の心拍出量と LBF は、ともに空気群より減少した。しかし、心拍出量に対する LBF の割合は 3 群間で差がなかったことから、LBF の低下は主に心拍出量の低下によるものと考えられる。本研究の低酸素群で心拍出量が減少した理由として、プロポフォールの心機能抑制作用²⁶⁽²⁷⁾、低酸素負荷自体による心機能抑制、低酸素負荷によりカテコラミンが放出され、血液分布が重要臓器に偏り、心自体へのプロポフォールが高濃度に含まれた血流量が増えたことなどが考えられた。

LBF に関する $PaCO_2$ の影響として、Dutton ら²⁸ は、 $PaCO_2$ が 60mmHg 以上に上昇すると、PVF が増え、LBF は増加すると報告している。今回の実験の空気群では、 $PaCO_2$ が他の 2 群より増加していたが、38mmHg 前後の生理的範囲に含まれており、LBF に与える影響は少ないものと考えられた。

クリアランスを規定するもう一つの因子である除去率は、肝のプロポフォールの取り込みと代謝を総合的に表した指標である。ある薬剤の肝における除去率が 1 であるということは、その薬剤を含んだ血液が 1 回肝を通過すると全て血中から除去されることを示している²⁹。薬剤の細胞内への移動には、エネルギーを必要としない受動拡散とエネルギーが必要な能動拡散や能動輸送がある³⁰。プロポフォールは脂溶性が高く、分子量が小さく、非イオン性であることから受動拡散を受け易い。また、プロポフォールについては能動拡散や能動輸送の存在は知られていない。このことは、プロポフォールの細胞内への移動が濃度勾配に従っており、エネルギーが不要であることを示唆している。したがって、プロポフォールの除去率は、肝細胞内の代謝速度に依存すると考えられる。

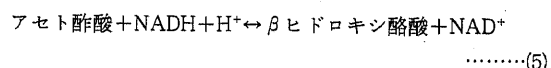
プロポフォールの代謝は、主にチトクローム P_{450} により水酸化をうける第一相とグルクロン酸抱合および硫酸抱合による第

二相によりおこなわれる³¹。チトクローム P_{450} は、酵素反応の基質として酸素が必要であり³²、グルクロン酸抱合や硫酸抱合では、基質であるグルクロン酸や活性化硫酸の生成に酸素が必要である³³。すなわち、どちらの相も酸素が不可欠であり、プロポフォールの代謝が正常におこなわれるためには、肝への十分な酸素供給を要する。肝への酸素供給は、肝動脈と門脈の 2 つの脈管系によりおこなわれる。PVF と LAF の比はヒトでは 2 : 1³⁴、ウサギでは 3 : 1²³ と報告されており、静脈である門脈からの血流が多く、肝は低酸素に陥りやすい。Shorey ら³⁵ は、 FiO_2 を 0.07 以下にしなければ肝の代謝機能は低下しないと報告している。 FiO_2 を 0.1 にした今回の実験の低酸素群においてプロポフォールの代謝が低下した理由としては、LBF が減少したこと、LAF の LBF に占める割合が 13.5% と低くなったこと、およびプロポフォールの基剤中の脂肪の代謝に酸素が消費されたこと²² などにより、肝のプロポフォール代謝酵素系に対する酸素供給が減少し、酵素活性が低下した可能性が考えられる。

以上のように、低酸素群においては、LBF の低下と除去率の低下の相乗作用により CL_T が約 1/2 に減少し、 C_{ss} は平均で約 2 倍に上昇した。薬剤の安全性の指標の一つとして、治療係数 (median lethal dose / median effective dose) があり、プロポフォールの治療係数は約 4 と報告されている³⁶。今回の実験では、低酸素負荷により血中濃度が 4 倍以上に上昇した個体もあり、プロポフォールの持続静注に際し、 PaO_2 が正常域にあれば適正な投与速度であっても、低酸素状態に陥ると血中濃度が上昇し、個体によっては致死濃度に達する可能性があると考えられた。

プロポフォールは水に不溶性であり、脂肪乳剤として供給されている。このため、プロポフォールの持続静注は脂肪の持続投与を伴うことになる。投与されたプロポフォール溶液中のトリグリセリドは、血中で遊離脂肪酸とグリセロールに代謝される。遊離脂肪酸は肝細胞に取り込まれ、一部は超低比重リポ蛋白に合成され、再び血中に放出される。残りの遊離脂肪酸はミトコンドリア内に取り込まれ、 β 酸化を受けアセチル CoA となり、クエン酸回路かケトン体生成系に流入して代謝される。この際、アセチル CoA がどちらの回路に流入するかは、ミトコンドリア内の ATP 濃度によって決定される。すなわち、ATP 濃度が低い場合は、クエン酸回路に入り二酸化炭素と水に代謝され、ATP 濃度が高い場合は、ケトン体生成系で代謝されてアセト酢酸と β ヒドロキシ酪酸の 2 種類のケトン体になる³⁷。したがって、クエン酸回路の最終生成物である CO_2 の産生量とケトン体生成系の生成物であるアセト酢酸と β ヒドロキシ酪酸の血中濃度を測定することにより、肝ミトコンドリア内で脂肪が主にどちらの系で代謝されているかを推定することができる。また、遊離脂肪酸のミトコンドリア内への移動にはエネルギーが必要である。低酸素負荷などにより肝細胞内のエネルギー産生が不十分になると、遊離脂肪酸のミトコンドリア内への移動は抑制される。

肝のミトコンドリア内で作られるアセト酢酸と β ヒドロキシ酪酸の間には次の平衡式(5)が成立する。



アセト酢酸と β ヒドロキシ酪酸は肝細胞壁を自由に通過し、ま

た肝以外では生成されないことから、動脈血中の β ヒドロキソ酪酸とアセト酢酸の比を測定することは、肝ミトコンドリア内の NAD^+ と NADH の比を知ることであり、肝の酸化還元状態が把握できる。なお、この動脈血中の β ヒドロキソ酪酸とアセト酢酸の比はAKBRと呼ばれ、肝のミトコンドリア内の酸化還元状態を知る方法として臨床に応用されている^{30,39}。

今回の実験では、高酸素群では、プロポフォール投与によりTKBが対照値の4倍以上に増加したが、 PaCO_2 は変化しなかった。このことは、投与された脂肪の多くがケトン体生成系で代謝されていることを示している。ケトン体が増加した状態が継続すると、血中の主要な緩衝系である重炭酸イオンが涸渇し、ケトアシドーシスに発展する可能性がある³⁷。空気群ではTKBが変化せずに PaCO_2 が上昇したことから、脂肪はクエン酸回路で炭酸ガスにまで代謝されたと考えられた。このような二酸化炭素の産生の増加は、呼吸不全状態にある患者にとっては負担となる可能性があり、臨床使用にあたっては、注意が必要であると思われた。低酸素群では、TKBと PaCO_2 が変化せず、アセチルCoAのミトコンドリア内での代謝はクエン酸回路とケトン体生成系の両者とも抑制されていた。低酸素群のAKBRは対照値と比較して有意に低下しており、肝が酸素供給の不足により還元状態に陥り、脂肪とプロポフォールの代謝が抑制されていると考えられた。

ヒトでのプロポフォールの常用量は、2.5~5mg/kg/時であり、24時間持続投与すると、脂肪量として0.6~1.2g/kg/日を投与することになる。この量は、ヒトに経静脈的に脂肪を投与する際の上限(2g/kg/日)を越えていない。今回の実験におけるウサギに対するプロポフォールの投与量(30mg/kg/時)は、実験操作で体動を示さない量として予備実験により求めたものである。この投与量は諸家の報告^{40,41}と一致しており、プロポフォールの血中濃度も有効濃度域(5~10 $\mu\text{g/ml}$)^{42,43}に含まれていた。しかし、ウサギに対する30mg/kg/時というプロポフォールの投与量は、脂肪量としては7.2g/kg/日に相当する。ウサギに対する適正な経静脈的脂肪投与量は知られていないが、ウサギが草食動物であることから考えても、30g/kg/時というプロポフォールの投与量は脂肪量としては過剰投与であると思われ、このため、プロポフォール投与後の検体は乳糜血漿を示したと考えられた。

ヒトにプロポフォールを長期間投与しても乳糜血漿を認めず、血中のトリグリセライドも正常上限を越えなかったという報告がある⁴⁴。しかし、Eddlestonら⁴⁵は、ヒトにおいてプロポフォールの持続投与中に高トリグリセライド血症を認めた臨床例を報告している。また、Canivetら⁴⁶は、プロポフォール投与中に強いケトン尿症を認めた症例を報告している。Stricklandら⁴⁷は、ICUにおけるプロポフォール持続投与時の死亡例5例を報告し、これらの症例の共通点として、症例が子供であること、代謝性アシドーシスが進行したこと、敗血症を起こしていたこと、乳糜血漿をみとめたことを報告している。これらのことは、プロポフォールを持続投与する場合、脂肪の過剰状態に注意すべきであることを示唆している。1996年初頭には、プロポフォールが日本にも導入される予定である。日本人は、欧米人に比べて脂肪の代謝能力が低いと言われており、今後、日本における臨床データの蓄積が必要である。

プロポフォールには多くの利点があり、今後ICUや手術室での使用が増えると考えられる。しかし、プロポフォールを持

続静注中に吸入気酸素濃度を変化させた今回の実験結果から、低酸素下では血中濃度が大きく上昇すること、高酸素下ではケトン体生成が亢進すること、空気吸入下では炭酸ガス産生が高まることなどが判明した。プロポフォールの使用にあたっては、 PaO_2 に注意が必要であると考えられた。

結 論

ウサギにプロポフォールを持続静注し、動脈血酸素分圧がプロポフォールの薬物動態と、その基剤である脂肪の代謝に与える影響について検討し、以下の結論を得た。

1. 高酸素環境では、プロポフォールのクリアランスは空気吸入時と差がなかった。しかし、プロポフォールの基剤として用いられる脂肪のケトン体生成系で処理される比率が高まり、動脈血中のケトン体濃度が大きく上昇する。

2. 低酸素環境では、肝でのプロポフォールの除去率の低下と肝血流量の低下の相乗作用により、プロポフォールのクリアランスは約2分の1に減少した。その結果、血中濃度は平均で約2倍に上昇した。肝のミトコンドリアは酸素の供給不足により還元状態となり、プロポフォールと脂肪の代謝は抑制されていると考えられた。

3. 空気吸入下では、プロポフォールのクリアランスは十分に大きく、代謝は早かった。したがって、鎮静度の調節は容易であり、投与中止後の覚醒も迅速であると考えられた。ただし、投与された脂肪により炭酸ガス産生量が増加するため、換気量の増加などの処置が必要であると思われた。

以上の結果から、プロポフォールを持続静注する場合には、動脈血酸素分圧を生理的範囲に維持すれば、プロポフォールのクリアランスを高値に保ちつつ、多量のケトン体の生成も抑制できると考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りました金沢大学医学部麻酔・蘇生学教室小林 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・蘇生学教室山本 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御協力を戴きました麻酔・蘇生学教室の諸先生方に厚く御礼申し上げます。

本研究の一部は第42回日本麻酔学会総会(1995, 浜松)にて発表した。

文 献

- 1) Simons, P. J., Cockshott, I. D., Douglas, E. J., Gordon, E. A., Knott, S. & Ruane, R. J.: 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).
- 2) Hughes, M. A., Glass, P. S. A. & Jacobs, J. M.: Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology*, 76, 334-341 (1992).
- 3) Albanese, J., Martin, C., Lacarelle, B., Saux, P., Durand, A. & Guin, F.: Pharmacokinetics of long-term propofol infusion used for sedation in ICU patients. *Anesthesiology*, 73, 214-217 (1990).
- 4) Bailie, G. R., Cockshott, I. D., Douglas, E. J. & Bowles, B. J.: Pharmacokinetics of propofol during and after long-term continuous infusion for maintenance of

- sedation in ICU patients. *Br. J. Anaesth.*, **68**, 486-491 (1992).
- 5) Cook, S. & Palma, O.: Propofol as a sole agent for prolonged infusion in intensive care. *J. Drug Dev.*, **2**, 65-67 (1989).
- 6) Mertes, N., Thulig, B., Zander, J. & Schoppner, H.: Long-term sedation with continuous infusion of propofol in ventilated intensive care patients: preliminary experiences over 120 hours in six patients. *J. Drug Dev.*, **2**, 77-78 (1989).
- 7) Angus, P. W., Morgan, D. J. & Smallwood, R. A.: Review article: hypoxia and hepatic drug metabolism-clinical implications. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **4**, 213-225 (1990).
- 8) Audibert, G., Saunier, C. G. & du-Souich, P.: In vivo and in vitro effect of cimetidine, inflammation, and hypoxia on propofol kinetics. *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate. Chem.*, **21**, 7-12 (1993).
- 9) Dundee, J. W. & Wyant, G. M.: *Intravenous Anaesthesia*, 2nd ed., p172-183, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1988.
- 10) 平松義文, 中川 学: 新組成脂肪乳剤. 輸液と栄養, **14**, 1637-1641 (1992).
- 11) Plummer, G. F.: Improved method for the determination of propofol in blood by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J. Chromatogr.*, **421**, 171-176 (1987).
- 12) Williamson, D. H., Mellanby, J. & Krebs, H. A.: Enzymic determination of D(-)-beta hydroxybutyric acid and acetoacetic acid in blood. *J. Biochem.*, **82**, 514-527 (1962).
- 13) Simons, P. J., Cockshott, I. D., Douglas, E. J., Gordon, E. A. & Hopkins, K.: Blood concentrations, metabolism, and elimination after a subanaesthetic intravenous dose ¹⁴C-propofol to male volunteers. *Postgrad. Med. J.*, **61**, 64 (1985).
- 14) 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).
- 15) Berman, M. L., Kuhnert, L., Phythyon, J. M. & Holaday, D. A.: Isoflurane and enflurane-induced hepatic necrosis in triiodothyronine-pretreated rats. *Anesthesiology*, **58**, 1-5 (1983).
- 16) Byatt, C. M., Lewis, L. D., Dawling, S. & Cochrane, G. M.: Accumulation of midazolam after repeated dosage in patients receiving mechanical ventilation in an intensive care unit. *Br. Med. J.*, **289**, 799-800 (1984).
- 17) Shelly, M. P., Mendel, L. & Park, G. R.: Failure of critically ill patients to metabolise midazolam. *Anaesthesia*, **42**, 619-626 (1987).
- 18) Illievich, U. M., Petricek, W., Schramm, W., Weindlmayr-Goettel, M., Czech, T. & Spiss, C. K.: Electroencephalographic burst suppression by propofol infusion in humans: hemodynamic consequences. *Anesth. Analg.*, **77**, 155-160 (1993).
- 19) Fierobe, L., Cantineau, J. P., Pande, G. & Desmonts, J. M.: Measurement of respiratory effects of propofol by indirect spirometry. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, **10**, 10-15 (1991).
- 20) Angus, P. W., Mihaly, G. W., Morgan, D. J. & Smallwood, R. A.: Hypoxia impairs conjugation and elimination of harmol in the isolated perfused rat liver. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **240**, 931-936 (1987).
- 21) Souich, P. J., Clozel, J. P., Saunier, C., Hartemann, D., Schrijen, F. & Amend, P.: The influence of hypoxemia on tritiated digoxin plasma kinetics and tissue distribution in the conscious dog. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **132**, 504-509 (1985).
- 22) Carmichael, F. J., Crawford, M. W., Khayyam, N. & Saldivia, V.: Effect of propofol infusion on splanchnic hemodynamics and liver oxygen consumption in the rat. *Anesthesiology*, **79**, 1051-1060 (1993).
- 23) Reeves, P. T., Michine, R. T. & Ilett, K. F.: Measurement of organ blood flow in the rabbit. *J. Pharmacol. Methods*, **20**, 187-196 (1988).
- 24) Muhvich, K. H., Piano, M. R., Piano, G., Myers, R. A., Ferguson, J. L. & Marzella, L.: Splanchnic blood flows in a rat model of antibiotic-controlled intra-abdominal abscess during normoxia and hyperoxia. *Circ. Shock*, **27**, 253-262 (1989).
- 25) Adachi, H., Strauss, W., Ochi, H. & Wagner, H. Jr.: The effect of hypoxia on the regional distribution of cardiac output in the dog. *Circ. Res.*, **39**, 314-319 (1976).
- 26) Pagel, P. S. & Warltier, D. C.: Negative inotropic effects of propofol as evaluated by the regional preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*, **78**, 100-108 (1993).
- 27) Brussel, T., Theissen, J. L., Vigfusson, G., Lunkenheimer, P. P., Van-Aken, H. & Lawin, P.: Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate: negative inotropic properties of propofol. *Anesth. Analg.*, **69**, 35-40 (1989).
- 28) Dutton, R., Levitzky, M. & Berkman, R.: Carbon dioxide and liver blood flow. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.*, **12**, 265-273 (1976).
- 29) 加藤隆一: 薬の組織内移行・貯留とクリアランス. 臨床薬物動態学 (加藤隆一編), 第1版, 46-51頁, 南江堂, 東京, 1992.
- 30) 橋田 充, 高倉喜信: 薬物の膜透過機構. 生体内薬物送達学 (橋田 充, 高倉喜信編), 第1版, 25-34頁, 産業図書, 東京, 1994.
- 31) Simons, P. J., Cockshott, I. D., Douglas, E. J., Gordon, E. A., Knott, S. & Ruane R. J.: Distribution in female rats of an anaesthetic intravenous dose of ¹⁴C-propofol. *Xenobiotica*, **21**, 1325-1335 (1991).
- 32) du-Souich, P., Courteau, H., Kobusch, A. B., Dalkara, S. & Ong, H.: Effect of hypoxia on the cytochrome P-450 and theophylline metabolism (abstr). *Eur. J. Pharmacol.*, **183**, 2122 (1990).
- 33) Yi-ren, w. u., Kauffman, F. C., Wei, Q. U., Ganey,

- P. & Thruman, R. G.: Unique role of oxygen in regulation of hepatic monooxygenation and glucuronidation. *Molecular Pharmac.*, **38**, 128-133 (1990).
- 34) 大西久仁彦: 門脈圧亢進症. 臨床生理学シリーズ5, 肝臓 (星 猛編), 第1版, 18-25 頁, 南江堂, 東京, 1990.
- 35) Shorey, J., Schenker, S. & Combes, B.: Effect of acute hypoxia on hepatic excretory function. *Am. J. Physiol.*, **216**, 1441-1452 (1969).
- 36) Glen, B.: Animal study of the anaesthetic activity of ICI 35, 868. *Br. J. Anaesth.*, **52**, 731-742 (1980).
- 37) Mayers, P. A.: Oxidation of fatty acids: ketogenesis. In R. K. Murray, D. K. Granner, P. A. Mayers & V. W. Rodwell (eds.), *Harper's Biochemistry*, 23rd ed. p220-231, Appleton & Lange, East-Norwalk, 1993.
- 38) Asonuma, K., Takaya, S., Selby, R., Okamoto, R., Yamamoto, Y., Yokoyama, T., Todo, S., Ozawa, K. & Starzl, T. E.: The clinical significance of the arterial ketone body ratio as an early indicator of graft viability in human liver transplantation. *Transplantation*, **51**, 164-171 (1991).
- 39) 小澤和恵: 肝臓外科における AKBR 測定の臨床的, 生化学的重要性. 日外会誌, **84**, 753-757 (1983).
- 40) Blake, D. W., Jover, B. & McGrath, B. P.: Haemodynamic and heart rate reflex responses to propofol in the rabbit. Comparison with althesin. *Br. J. Anaesth.*, **61**, 194-199 (1988).
- 41) Cockshott, I. D., Douglas, E. J., Plummer, G. F. & Simons, P. J.: The pharmacokinetics of propofol in laboratory animals. *Xenobiotica*, **22**, 369-375 (1992).
- 42) Gepts, E., Claeys, A. M. & Camu, F.: Pharmacokinetics of propofol ('Diprivan') administered by continuous intravenous infusion in man. A preliminary report. *Postgrad. Med. J.*, **3**, 51-52 (1985).
- 43) Mackenzie, N. & Grant, I. S.: Propofol ('Diprivan') for continuous intravenous anaesthesia. A comparison with methohexitone. *Postgrad. Med. J.*, **3**, 70-75 (1985).
- 44) Gottardis, M., Khunl-Brady, K. S., Koller, W., Sigl, G. & Hackl, J. M.: Effect of prolonged sedation with propofol on serum triglyceride and cholesterol concentrations. *Br. J. Anaesth.*, **62**, 393-396 (1989).
- 45) Eddleston, J. M. & Shelly, M. P.: The effect on serum lipid concentrations of a prolonged infusion of propofol hypertriglyceridaemia associated with propofol administration. *Intensive Care Med.*, **17**, 424-426 (1991).
- 46) Canivet, J. L., Gustad, K., Leclercq, P., DAmas, P. & Lamy, M.: Massive ketonuria during sedation with propofol in a 12 year old girl with severe head trauma. *Acta Anaesth. Belg.*, **45**, 19-22 (1994).
- 47) Strickland, R. A. & Murray, M. J.: Fatal metabolic acidosis in a pediatric patient receiving an infusion of propofol in the intensive care unit: is there a relationship? *Crit. Care Med.*, **23**, 405-409 (1995).

The Effect of Arterial Oxygen Pressure on Pharmacokinetics of Propofol During Continuous Infusion
Tsunehisa Tsubokawa, Department of Anesthesiology and Intensive Care, School of Medicine, Faculty of Medicine
Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med Soc., 105, 102—111 (1996)

Key words arterial oxygen pressure, fat metabolism, pharmacokinetics

Abstract

The effects of arterial oxygen pressure on pharmacokinetics of propofol and metabolism of fat which is the solvent for propofol were examined in 24 rabbits (body weight 3.1~3.7 kg). The animals were anesthetized with isoflurane and given surgical preparations. Then isoflurane was stopped, and intravenous infusion of propofol was started at a rate of 30 mg/kg/hr under pure oxygen. Ninety min after the infusion, the animals were randomly assigned to one of three groups; hyperoxia group (pure oxygen breathing), normoxia group (air breathing), and hypoxia group (10% oxygen breathing). At 60 min after the assignment, colored microsphere was injected into the left ventricle to measure liver blood flow (LBF). After this, propofol infusion was terminated and the decline curves in arterial blood were analyzed with one-compartment model. Propofol concentration was measured by high-performance liquid chromatography. Assuming the liver clearance is equal to the total body clearance (CL_T), the liver extraction ratio was calculated as CL_T/LBF . Fat metabolism was evaluated by the total ketone bodies concentration (TKB) and arterial pressure of carbon dioxide ($PaCO_2$). Propofol concentrations at 60 minutes after assignment were $8.0 \pm 1.6 \mu\text{g/ml}$ ($\bar{x} \pm SD$) in the hyperoxia group, $7.4 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$ in the normoxia group, and $15.2 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$ in the hypoxia group; concentration in the hypoxia group was significantly higher than the other groups ($P < 0.05$). The CL_T was around 70 ml/min/kg in the hyperoxia and normoxia groups, but 33.8 ± 4.6 ml/min/kg in the hypoxia group ($P < 0.05$ vs. hyperoxia and normoxia groups). Remarkable reduction of CL_T in the hypoxia group was due to a decreased liver extraction ratio and LBF. At 60 min after assignment, TKB in the hyperoxia group significantly increased to four-fold of the control value, but $PaCO_2$ did not change. TKB in the normoxia group did not change, but $PaCO_2$ significantly increased from the control value of 34.0 ± 2.0 mmHg to 38.2 ± 3.6 mmHg. TKB and $PaCO_2$ in the hypoxia group did not change. These results indicate that propofol infusion causes an increase in ketone bodies production under hyperoxia, and a decrease in propofol clearance under hypoxia. It is concluded that physiological arterial oxygen pressure is desirable during propofol infusion. The increase in $PaCO_2$ due to fat metabolism could be the only drawback of propofol infusion under normoxia.