

胸腹部大動脈瘤手術症例の プロポフォール血漿中濃度の変化

加藤 道久¹⁾ 甲藤 貴子¹⁾ 若松 成知¹⁾ 酒井 陽子¹⁾
郷 律子¹⁾ 神山 有史¹⁾ 高松 誉明²⁾ 福村 好晃³⁾
石田 志朗⁴⁾ 岡野 善郎⁴⁾

- 1) 徳島赤十字病院 麻酔科
2) 徳島赤十字病院 循環器科
3) 徳島赤十字病院 心臓血管外科
4) 徳島文理大学 薬学部

要 旨

胸腹部大動脈瘤では、補助循環を用いずに大動脈単純遮断で手術を行うことがあり、その際には肝臓および腎臓への血流が一時的に遮断されるため、プロポフォールの血中濃度が大きく変化すると考えられる。今回我々は2症例で、大動脈単純遮断前後のプロポフォールの血漿中全濃度および非結合型濃度を測定し、予測血中濃度と比較検討したので報告する。麻酔導入後、プロポフォールは2 mg/kg/hrの速度で持続投与した。大動脈単純遮断中にプロポフォールの血漿中全濃度および非結合型濃度が上昇し、血漿中全濃度は遮断前と比較しておよそ1.8倍に上昇した。遮断解除後には比較的速やかに低下し、遮断解除後30分から60分で遮断前の値に回復した。シミュレーションによる予測血中濃度と実測値の関連は、症例1では実測値がやや低めであったが、症例2ではよく一致しており、あらかじめプロポフォールの変化を予測することが可能と考えられた。

キーワード：プロポフォール、胸腹部大動脈瘤、血中濃度

はじめに

胸腹部大動脈瘤では、補助循環を用いずに大動脈単純遮断で手術を行うことがあり、その際には肝臓および腎臓への血流が一時的に遮断されるため、静脈麻酔薬の血中濃度が大きく変化すると考えられる。プロポフォールは主に肝臓で代謝され、尿中に排泄される。一部は腎臓など肝臓以外でも代謝されると報告されているが、主に肝臓で代謝されるため、手術中に肝臓への血流が遮断されると血中濃度が大きく変化すると考えられる。

今回我々は、大動脈単純遮断にて手術を施行した胸腹部大動脈瘤2症例の麻酔を経験した。大動脈単純遮断前後のプロポフォールの血漿中全濃度および非結合型濃度を測定し、シミュレーションによる予測血中濃度と比較検討したので報告する。

方 法

大動脈単純遮断にて手術を施行した胸腹部大動脈瘤症例2例を対象とした。

症例1は73歳男性。身長165cm、体重62kg。腹部大動脈瘤の人工血管置換術後であり、狭心症でPTCA施行の既往があった。胸腹部大動脈瘤は横隔膜上約6cmのレベルから始まるCrawford分類IV型であり、第7肋間開胸、後腹膜アプローチで中枢側大動脈を遮断し、腹部4分枝をそれぞれ再建した。症例2も73歳男性で、身長155cm、体重58kg。胸腹部大動脈瘤はCrawford分類IV型であり、軽度腎機能低下を伴っていた。CT上は2つの動脈瘤があり、中枢側は横隔膜から上腸間膜動脈のレベルで最大径5cm、腎動脈から分岐部まで最大径7cmであった。第8肋間開胸、後腹膜アプローチで大動脈遮断し、腹部4分枝はen-

bloc に再建された。

麻酔前投薬として硫酸アトロピンとミダゾラムを筋注した。手術室入室後に、胸部硬膜外カテーテルを挿入し、同時に虚血に対する脊髄保護のために脳脊髄液ドレナージを施行した。麻酔導入はプロポフォール (0.5~1 mg/kg) とフェンタニル (2~3 mcg/kg) で行い、気管挿管後にプロポフォールを 2 mg/kg/hr の速度で持続投与した。麻酔維持のためフェンタニル (8~9 mcg/kg) を適宜投与し、必要に応じてインフルランを併用した。術中分離換気を行い、モニタリングのため橈骨動脈圧測定や肺動脈カテーテルを挿入した。術後はロピバカインとモルヒネの持続硬膜外注入にて鎮痛を行った。

大動脈単純遮断による血中濃度の変化を調べるために、2 症例とも麻酔導入後はプロポフォールを 2 mg/kg/hr の一定の速度で持続投与した。プロポフォールの血中濃度測定のため、①執刀後、②大動脈遮断前、③遮断15分後、④遮断30分後、⑤遮断60分後、⑥遮断解除前、⑦解除15分後、⑧解除30分後、⑨解除60分後に採血を行った。症例2では、①と⑤を除いた7ポイントで採血を行った。プロポフォールの血中濃度の定量は HPLC 法で測定し、非結合型濃度は血漿を超速心した上清を用いて測定した^{1), 2)}。血中濃度のシミュレーションは Runge-Kutta-Gill 法のプログラムを用いて血中濃度を算出し、肝血流遮断時には消失速度定数 k10 を 0 として演算を行った^{3), 4)}。

結 果

手術時間はそれぞれ4時間50分、4時間15分、麻酔時間は6時間05分、5時間15分であった。術中の輸液量は約3000mlで、症例1では自己血を、症例2では赤血球濃厚液4単位と新鮮凍結血漿を6単位を輸血した。尿量は約300mlで、ドパミン、ハンプ、プロスタンディン500の持続投与を行った。術中の膀胱温は33℃台まで低下した。術後経過は2症例ともに良好で、手術当日に覚醒し、気管チューブを抜管した。翌日にはICUから一般病棟へ転棟し、術後に対麻痺や腎障害などの合併症は認められなかった。

図1に示すように、大動脈単純遮断中、肝臓および腎臓への血流が途絶するため、プロポフォール血漿中全濃度は大動脈遮断前0.90、1.12 $\mu\text{g/ml}$ から遮断解除前にはそれぞれ1.62、2.02 $\mu\text{g/ml}$ に上昇した。血

漿中全濃度は遮断前と比較しておよそ1.8倍に上昇した。遮断解除後には比較的速やかに低下し、遮断解除30分後には1.17、0.76 $\mu\text{g/ml}$ に低下した。遮断解除後30分から60分で遮断前の値に回復した。

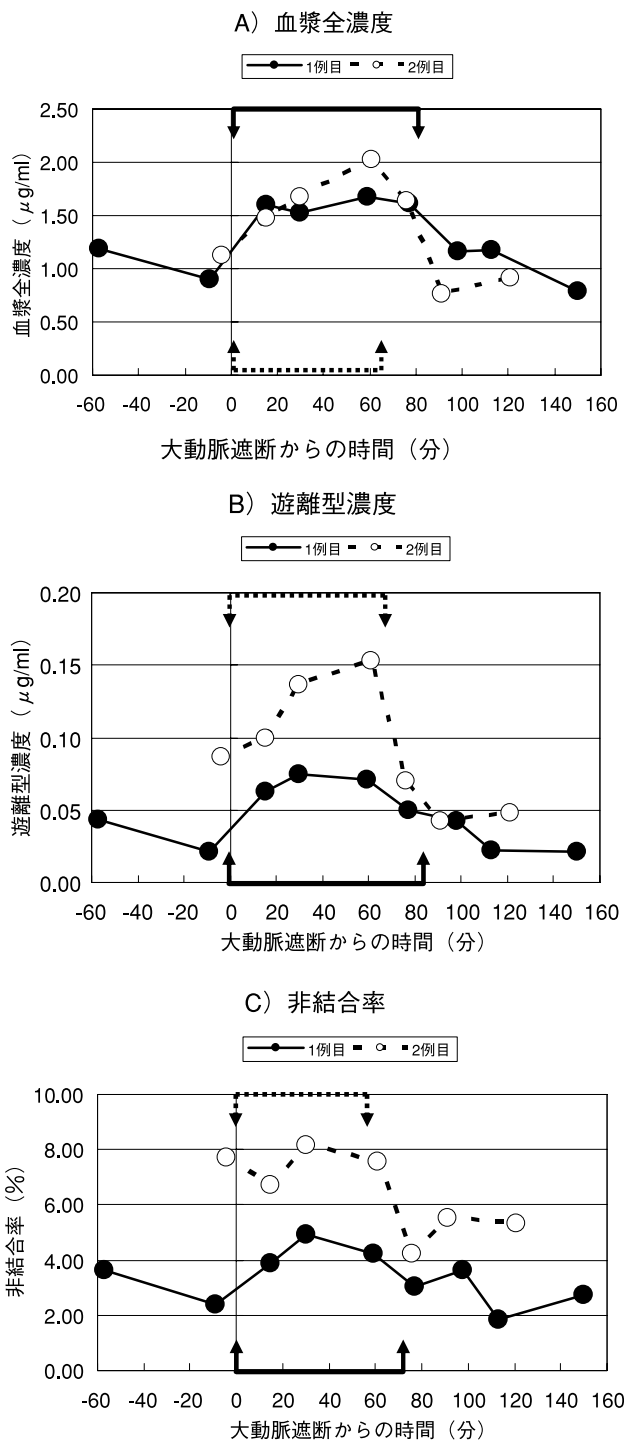


図1 プロポフォールの血漿全濃度 (A)、遊離型濃度 (B)、非結合率 (C) の術中推移。症例1は●、症例2は○で示す。矢印は遮断期間を示す。

非結合型濃度も遮断前0.02, 0.09 $\mu\text{g/ml}$ から遮断解除前にはそれぞれ0.05, 0.15 $\mu\text{g/ml}$ に上昇し, 遮断中は比較的高く推移した. 非結合率は, 遮断前後では大きな変化は認めなかった.

シミュレーションによる予測血中濃度と実測値の関連は, 症例1では実測値が低めであったが, 症例2ではよく一致しており, あらかじめプロポフォールの変化を予測することが可能と考えられた (図2).

考 察

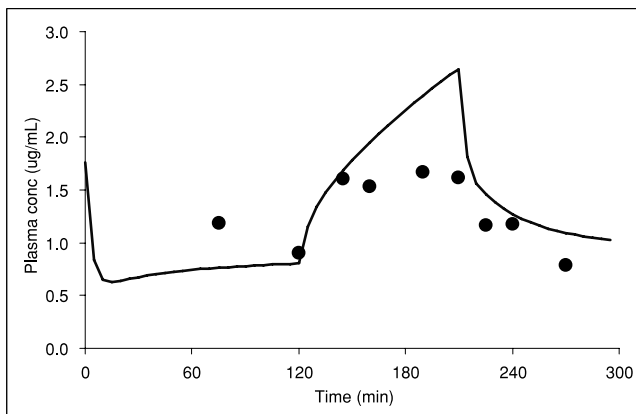
今回我々は, 補助循環を用いずに大動脈単純遮断にて手術を施行した胸腹部大動脈瘤2症例の麻酔を経験した. 補助循環を用いずに腹腔動脈より中枢側で大動脈単純遮断を行うと, 肝臓および腎臓への血流が一時的に遮断されたため, 静脈麻酔薬の血中濃度が大きく変化すると考えられる. 我々が経験した2症例では, 大動脈単純遮断中にプロポフォールの血漿中濃度がおおよそ1.8倍に上昇し, 遮断解除後に比較的速やかに低下し遮断前の値に回復した. また, このプロポフォールの血漿中濃度の変化は, シミュレーションによる予測とよく一致していることが明らかとなった.

プロポフォールは心臓血管麻酔の領域でも術中および術後によく用いられており, その代謝経路は, その一部が腎臓など肝臓以外でも代謝されると報告されているが, 主に肝臓で代謝され, 尿中に排泄される. そ

のために, 肝臓への血流が遮断されると血中濃度が大きく変化すると考えられる. 肝臓移植手術では肝臓でのプロポフォールの代謝がなくなるため, クリアランスが低下し血中濃度が上昇することが報告されている⁵⁾. 大血管手術の領域では, 胸部下行大動脈手術時に補助循環として大腿動静脈部分体外循環 (FF バイパス) を用いた場合に上腕の静脈から投与されたプロポフォールが遮断中枢側のみで循環し肝臓を通過しないためプロポフォールの血漿濃度が上昇すると報告されている^{6), 7)}. しかしながら, 腹腔動脈より中枢側での大動脈単純遮断中の報告は以前にはなく, 今回の2症例が初めて大動脈遮断中の血中濃度の変化を示した. プロポフォールはアルブミンなどの蛋白と90%以上結合し, 蛋白と遊離した非結合型プロポフォールが麻酔作用を発揮する. 今回の症例では血漿中全濃度のみならず, 非結合型プロポフォール濃度も測定したが, 血漿中全濃度と同様の変化を示し, 非結合率はほぼ一定であった. また, 術中低体温が代謝率の低下から静脈麻酔薬の血中濃度を上昇させることも考慮されるが, 私たちの以前の研究ではプロポフォールの血中濃度には低体温は影響ないことが示された⁸⁾.

プロポフォールの血中濃度のシミュレーションの方法は, 3-コンパートメントモデルに従い3つのコンパートメント中の濃度変化を示す連立微分方程式を, Runge-Kutta-Gill 法によりコンピュータで数値解析し血中濃度を算出した. 肝血流遮断時には消失速度定数

症例1



症例2

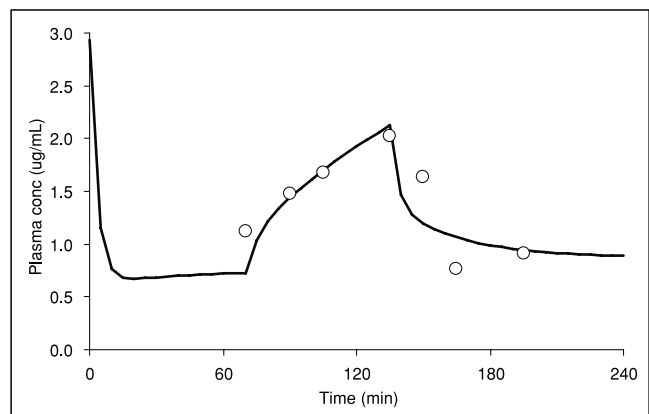


図2 予測血中濃度と実測値との比較

シミュレーションの方法は, 3-コンパートメントモデルに従い, 3つのコンパートメント中の濃度変化を示す連立微分方程式を, Runge-Kutta-Gill 法によりコンピュータで数値解析した. 速度論パラメータは文献値を使用. Anesth. Analg. 66, 1256-63, 1987.

k10を0として演算を行った^{3),4)}。特に症例2ではシミュレーションによる予測血中濃度と実測値がよく一致し、あらかじめプロポフォールの変化を予測することが可能と考えられた。臨床的には、プロポフォールの血中濃度の変化に伴い麻酔深度が変化することから、Bispectral Index など麻酔深度モニターを利用することで、シミュレーションによる変化を予測しながら投与量の調節が可能であると考えられる。

まとめ

補助循環を用いずに腹腔動脈より中枢側で大動脈単純遮断を施行した胸腹部大動脈瘤手術症例では、遮断中に肝および腎への血流が途絶するため、プロポフォールの血漿中全濃度および非結合型濃度が上昇し、遮断解除後には比較的速やかに低下し遮断前の値に回復した。

文 献

- 1) Dawidowicz AL, Fijalkowska A: Determination of propofol in blood by HPLC. Comparison of the extraction and precipitation methods. *J Chromatogr Sci* 33: 377-382, 1995
- 2) Plummer GF: Improved method for the determination of propofol in blood by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr* 421: 171-176, 1987
- 3) 山岡 清, 谷川原祐介: マイコンによる薬物速度論入門. p73-78, 南江堂, 東京, 1983
- 4) Gepts E, Camu F, Cockshott ID et al: Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesth Analg* 66: 1256-1263, 1987
- 5) 真下 節, 津田祐里, 池田 恵, 他: ブタの肝臓移植手術におけるプロポフォールの薬物動態. *麻酔* 45: 293-297, 1996
- 6) Kakinohana M, Nakamura S, Fuchigami T et al: Influence of the descending thoracic aortic cross clamping on bispectral index value and plasma propofol concentration in humans. *Anesthesiology* 104: 939-943, 2006
- 7) Kakinohana M, Miyata Y, Kawabata T et al: Bispectral index decreased to "0" in propofol anesthesia after a cross-clamping of descending thoracic aorta. *Anesthesiology* 99: 1223-1225, 2003
- 8) Kato M, Sakai Y, Goh R et al: Effect of deep hypothermic cardiopulmonary bypass on the plasma concentration of propofol. *Anesthesiology* 103: A784, 2005

Change of Plasma Propofol Concentration in Elective Thoracoabdominal Aortic Aneurysm Repair

Michihisa KATO¹⁾, Takako KATTO¹⁾, Narutomo WAKAMATSU¹⁾, Yoko SAKAI¹⁾,
Ritsuko GOH¹⁾, Arifumi KOHYAMA¹⁾, Takaaki TAKAMATSU²⁾, Yoshiaki FUKUMURA³⁾,
Shiro ISHIDA⁴⁾, Yoshiro OKANO⁴⁾

- 1) Division of Anesthesiology, Tokushima Red Cross Hospital
- 2) Division of Cardiology, Tokushima Red Cross Hospital
- 3) Division of Cardiovascular Surgery, Tokushima Red Cross Hospital
- 4) Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University

When surgically treating thoracoabdominal aortic aneurysm, simple aortic cross clamping is sometimes performed without using assisted circulation. During such an operation, blood supply to the liver and kidneys has to be discontinued, possibly causing great changes in the blood level of intravenous anesthetic agents. In two recent cases, we measured the total and free (unbound) plasma concentration of propofol before and after simple aortic cross clamping and compared them with the anticipated concentrations. After introduction of anesthesia, propofol was infused at the rate of 2 mg/kg/hr. During simple aortic cross clamping, the total and free (unbound) plasma concentration of propofol increased, with the total propofol level reaching a level about 1.8 times as high as the pre-clamping level. After simple aortic cross clamping was released, the level decreased relatively rapidly, returning to the pre-clamping level 30-60 minutes later. When the relationship between the anticipated level (based on a simulation) and the actual level was analyzed, the actual level was slightly lower than the anticipated level in Case 1, while the anticipated and actual levels agreed well with each other in Case 2. These results suggest that it is possible to preoperatively predict changes in propofol level during this operation.

Key words: propofol, thoracoabdominal aortic aneurysm, plasma concentration

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 12:178-182, 2007
