

プロポフォール propofol

●Ⅲ 静脈関連薬の「プロポフォール」の頁へ ●Ⅸ 産科麻酔薬の「プロポフォール」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序◆プロポフォールは広く中枢神経に抑制的に働く。GABA_A 受容体を賦活し、N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体を抑制し、カルシウムイオンチャネルのカルシウム流入を修飾することが知られている。麻酔作用の発現には特に中枢神経における GABA_A 受容体への関与が重要と考えられている。GABA_A 受容体は α サブユニット 2 個と、 β サブユニット 2 個、 γ サブユニット 1 個の 5 量体で構成され、GABA の結合部位は α_1 と β_2 にまたがって存在し、プロポフォールはそこに作用してイオンチャネルを開口させ、Cl⁻ 流入を促進して抑制性後シナプス電位を生じさせて催眠を誘導する¹⁾。

(2) 薬効

催眠作用、鎮静作用、抗不安作用がある。鎮痛作用はない。

①脳代謝・脳循環◆プロポフォール投与により、脳代謝は用量依存性に低下する。直接の脳血管収縮作用、および脳代謝の抑制により脳血流量は減少する。脳血流の自己調節能、二酸化炭素反応性は保たれる。抗痙攣作用を有するが、麻酔導入時や覚醒時に痙攣発作様の体動がみられたとの報告もある²⁾。

②呼吸器系◆呼吸抑制は著明であり、オピオイドの併用により増強される。頸動脈小体の化学受容体の反応については、低酸素血症および高二酸化炭素血症のいずれも抑制する。咽喉頭反射の抑制作用があり、ラリンジアルマスクの挿入は、チオペンタールを用いた場合よりも容易である。気管支平滑筋に対しては、用量依存性に拡張作用があり、この作用は β 受容体、アセチルコリン受容体を介さない。

③心・血管系◆心拍出量の減少と体血管抵抗の低下を伴い、血圧は低下する。

④肝・腎系◆これまでにプロポフォールによる肝腎障害の報告はない。プロポフォール麻酔中は尿中への尿酸の排泄が増加し、変色(白色、ピンク色)尿の原因となる³⁾。

a) 肝硬変患者と正常肝機能患者にプロポフォールを投与した研究では、薬物動態に差は認められていない⁴⁾。

b) 腎障害のある患者も正常腎機能患者と差は認められない⁵⁾。

⑤その他

a) ヒスタミン遊離作用は認められない。まれではあるがアナフィラキシーの発症の報告がある。悪性高熱誘発作用はないとされる。脱分極性、非脱分極性の筋弛緩薬の作用を増強しない。

b) 低用量で制吐作用があり、術後の嘔気・嘔吐を抑制する。

(3) 薬物動態

①プロポフォールの薬物動態は、3 コンパートメントモデルにより説明される。作用発現、作用持続時間ともに短く、分布半減期は 2~8 分である。ミダゾラム、チオペンタールと比較して context-sensitive half-time (持続静注の中止後、血中濃度が半分になる時間) は投与時間による影響が少ない。

②大部分が肝でグルクロン酸あるいは硫酸抱合を受け、腎より排泄される。代謝産物は活性を持たない。1%以下が未変化のまま尿中に、2%が糞便中に排泄される。

(4) 小児領域における薬物動態

① 4 歳から 12 歳までの小児に対して、プロポフォール 2.5 mg/kg の単回ボラス投与により薬物動態を調べた報告によると、薬物動態は 3 コンパートメントモデルで説明可能で、排泄半減期は 209 分、クリアランスは 40.4 mL/kg/min、中心分布容量は 0.6 L/kg であった⁶⁾。

② 1 歳から 12 歳までの小児に対して、コンピュータ制御による持続静注により血中濃度を測定した報告では、中央コンパートメントは 343 mL/kg と成人 (228 mL/kg) の約 1.5 倍であり、クリアランスは 34.3 mL/kg/min (成人では 27.4 mL/kg/min) であった⁷⁾。このように小児は成人と比較して中心分布容量が大きいため、小児の麻酔導入・維持に必要な体重あたりのプロポフォール投与量は成人よりも多量が必要となるが、クリアランスが早いいため蓄積作用は少ないと考えられている。

2) 適応

(1) 全身麻酔の導入および維持

3) 用法

プロポフォールの投与方法として通常投与方法以外に、ディプリフューザー TCI 機能を用いた投与方法があるが、小児では、薬物動態が異なるため使用できない。

(1) 全身麻酔の導入

①小児では 2~4 mg/kg のボラス投与で就眠が得られる。一般に低年齢であるほど就眠に必要な投与量が増加する(乳児:

3.8mg/kg, 10~16歳:2.7mg/kg)⁸⁾.

- ②新生児では、平均在胎週数27週、出生体重1020g、平均日齢4の新生児に対する経鼻気管挿管において、プロポフォール2.5mg/kgのボラス投与は、モルヒネ0.1mg/kg、アトロピン0.01mg/kg、サクニルコリン2mg/kgのボラス投与と比較して、導入・覚醒に要する時間を短縮でき、自発呼吸の温存により低酸素血症を低減できたとの報告がある⁹⁾。
- (2) 全身麻酔の維持◆プロポフォールには鎮痛作用がないため、疼痛を伴う手術や処置の全身麻酔維持には、区域麻酔、局所麻酔あるいはオピオイドをはじめとする鎮痛薬の全身投与などにより、別途適切に鎮痛を得る必要がある。
- ①乳児早期から3歳までの小児の全身麻酔維持においては、麻酔導入に3~5mg/kgをボラス投与後、年齢ごとに表に示すようなステップダウン投与方法が提案されている〔レミフェンタニルとミバクリウムを使用した場合(ミバクリウムは本邦未承認)〕¹⁰⁾。

月齢・年齢	投与開始からの時間					
	0~10分	10~20分	20~30分	30~40分	40~60分	1時間以後
3カ月未満	25	20	15	10	5	2.5
3~6カ月	20	15	10	5	5	2.5
6~12カ月	15	10	5	5	5	2.5
1~3歳	12	9	6	6	6	6

投与量:mg/kg/hr

- ②3歳から11歳までの小児では、2.5mg/kgのボラス投与後、最初の15分間に15mg/kg/hr、次の15分間に13mg/kg/hr、その後の30分間に11mg/kg/hr、1時間後から2時間後までの1時間に10mg/kg/hr、2時間後から4時間後は9mg/kg/hrで投与すると、初期のプロポフォール血中濃度は高めとなるが、時間の経過とともに就眠濃度とされる3μg/mLに収束する¹¹⁾。
- ③早産児や生後1週間以内の正期産児はプロポフォールクリアランスが低く、反復投与や持続静注の際には蓄積が起りやすいと考えられるため、投与の是非を含めて慎重な判断が必要である¹²⁾。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①原則として、全身麻酔時と同様に、あらかじめ絶食させておくこと。
- ②投与後に無呼吸と血圧低下があらわれることがあるため、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう準備しておくこと。
- ③麻酔開始より患者が完全に覚醒するまで、麻酔技術に熟練した医師が、専任で患者の全身状態を注意深く監視すること。
- ④投与中は気道を確保し、血圧の変動に注意して呼吸・循環に対する観察・対応を怠らないこと。
- ⑤投与中は、適切な麻酔または鎮静深度が得られるよう患者の循環動態を観察しながら、投与速度を調節すること。
- ⑥麻酔の深度は手術、検査に必要な最低の深さととどめること。
- ⑦プロポフォール製剤は防腐剤を含んでおらず、また脂肪乳剤のため汚染されると細菌が増殖し、重篤な感染症が起ることがある。開封後は、無菌的に取り扱い直ちに使用を開始する。1アンプルを複数の患者に使用しない。本薬の投与に使用した注射器、チューブ類および残液は投与開始12時間後で廃棄する。また、12時間を超過して投与する場合は、新たな注射器、チューブ類および本薬を使用する。
- ⑧ポリカーボネート製の三方活栓からプロポフォールを持続静注していた際に、三方活栓が破損したという報告がある。ポリカーボネートは脂肪乳剤により劣化しやすく、締め付ける際にクラックが生じる可能性があり、注意が必要である。また、可能であれば脂肪乳剤対応の三方活栓を使用する。
- ⑨注入時に血管痛があり、麻酔導入に使用する際は何らかの対策が望まれる。血管痛を軽減するには、太い静脈を使用すること、手背静脈を避けること、溶媒に長鎖脂肪乳剤と中鎖脂肪乳剤を混合したものを使用すること、レミフェンタニルやフェンタニルなどのオピオイドの前投与、リドカイン(20mg)の前投与や混合注入、リドカイン貼付剤の使用、ケタミン(0.2~0.5mg/kg)の前投与、プロポフォールの冷却などが報告されており、一定の効果があるとされるが単独で完全な方法はない。プロポフォール製剤へのリドカインの混合注入は、プロポフォールの乳剤の安定性を損なって乳剤の粒子径が増大し、脂肪塞栓の危険性があることが報告されている¹³⁾。

(2) 禁忌

- ①本薬または本薬の成分(ダイズ油、卵黄レシチンなど)に対し過敏症の既往歴のある患者
- ②小児への長期大量投与
- (3) 慎重投与◆ASA分類Ⅲ、Ⅳの患者、循環器障害のある患者では、無呼吸、低血圧、徐脈などの呼吸・循環抑制が起こる可能性があるため、少量を緩徐に投与する。

(4) 副作用

- ①低血圧、アナフィラキシー様症状、気管支痙攣、舌根沈下、一過性無呼吸、重篤な徐脈などが報告されている。
- ②プロポフォールはアルキルフェノールに分類され、フェノール核とジイソプロピル基を有している。フェノール核は化粧品に、ジイソプロピル基は皮膚科薬物に多く含まれており、これらの物質に感作されているとアナフィラキシー様症状を起こす可能性がある。また、卵アレルギー患者でアナフィラキシーショックを呈したという報告がある。

- ③徐脈性不整脈の報告は散見され、その機序として交感神経系の抑制が考えられている¹⁴⁾。必要に応じてアトロピンが使用できるよう準備しておくことが望ましい。
- ④プロポフォールによる鎮静後に乳酸アシドーシスを発症し、治療抵抗性の徐脈の発現と不全収縮(心静止)に至る症例の報告がみられており、プロポフォール症候群(propofol infusion syndrome: PRIS)と名付けられた¹⁵⁾。高用量プロポフォールの長時間投与が誘因としてあげられており、発生機序は不明だがミトコンドリアにおける脂質代謝障害に基づく機序が示唆されている¹⁶⁾。この症候群が提唱された端緒は小児へのプロポフォールの長期使用であり、このため添付文書には小児の集中治療における人工呼吸中の鎮静に本薬を使用しないこととされている。本薬の適応とされている全身麻酔での使用にあたっては、小児では体重あたりの投与量が成人と比較して多量になるため、特に長時間の麻酔においては他の鎮静薬などと組み合わせるなどして、プロポフォール総投与量の低減をはかることが望ましい。

5) 参考文献

- (本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：I:ランダム化比較試験, II-a: 非ランダム化比較試験, II-b: コホート研究または症例対照研究, II-c: 時系列研究または非対照実験研究, III: 権威者の意見, 記述疫学)
- 1) 小田切徹太郎: 麻酔薬の作用機序. 麻酔 2007; 56 増刊: S1-S5 (III)
 - 2) Walder B, Tramer MR, Seeck M: Seizure-like phenomena and propofol. *Neurology* 2002; 58: 1327-1332 (III)
 - 3) 朝日丈尚, 増田 明, 伊藤祐輔, 他: プロポフォール麻酔における尿中尿酸排泄. *臨床麻酔* 1997; 21: 209-211 (II-c)
 - 4) Servin F, Cockshott ID, Farintti R, et al: Pharmacokinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 1990; 65: 177-183 (II-b)
 - 5) Ickx B, Cockshott ID, Barvais L, et al: Propofol infusion for induction and maintenance of anaesthesia in patients with end-stage renal disease. *Br J Anaesth* 1998; 81: 854-860 (II-b)
 - 6) Jones RDM, Chan K, Andrew LJ: Pharmacokinetics of propofol in children. *Br J Anaesth* 1990; 65: 661-667 (II-c)
 - 7) Marsh B, White M, Morton N, et al: Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991; 67: 41-48. (II-c)
 - 8) Westrin P: The induction dose of propofol in infants 1-6 months of age and in children 10-16 years of age. *Anesthesiology* 1991; 74: 455-458 (II-c)
 - 9) Ghanta S, Abdel-Latif ME, Lui K, et al: Propofol compared with the morphine, atropine, and suxamethonium regimen as induction agents for neonatal endotracheal intubation: A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2007; 119: e1248-e1255 (I)
 - 10) Steur RJ, Perez RS, De Lange JJ: Dosage scheme for propofol in children under 3 years of age. *Paediatr Anaesth* 2004; 14: 462-467 (II-c)
 - 11) McFarlan CS, Anderson BJ, Short TG: The use of propofol infusions in paediatric anaesthesia: a practical guide. *Paediatr Anaesth* 1999; 9: 209-216 (II-c)
 - 12) Allegaert K, Peeters MY, Vervesselt R, et al: Inter-individual variability in propofol pharmacokinetics in preterm and term neonates. *Br J Anaesth* 2007; 99: 864-870 (II-c)
 - 13) 櫻井行一, 館岡一芳, 河本瑞穂, 他: リドカイン混合によるプロポフォールの性状変化の検討. *日臨麻会誌* 2004; 24: 177-181 (基礎研究)
 - 14) Deutschman DS, Harris AP, Fleisher LA: Changes in heart rate variability under propofol anesthesia. A possible explanation for propofol-induced bradycardia. *Anesth Analg* 1994; 79: 373-377 (I)
 - 15) Bray RJ: Propofol infusion syndrome in children. *Paediatr Anaesth* 1998; 8: 491-499 (総説)
 - 16) 佐藤美菜子, 岡崎 薫: Propofol Infusion Syndrome (PRIS). *臨床麻酔* 30; 2006: 669-680 (総説)