

氏名	兒玉 茉莉		
授与した学位	博士		
専攻分野の名称	歯学		
学位授与番号	博甲第6146号		
学位授与の日付	令和2年3月25日		
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科機能再生・再建科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)		
学位論文の題目	抗てんかん薬の多剤併用はプロポフォールの麻酔効果に影響を与えるが、薬物動態には影響しない		
論文審査委員	岡元 邦彰 教授	佐々木 朗 教授	小橋 基 准教授

学位論文内容の要旨

緒言：知的障害の患者に対する歯科治療において、行動調整を目的とした麻酔管理が日常的に行われている。プロポフォールは、他の麻酔薬と比べて麻酔深度のコントロールが容易であることから、知的障害の患者の歯科治療において、静脈内鎮静と全身麻酔のための静脈麻酔薬として広く使われている。知的障害を持つ患者の多くは抗てんかん薬を内服しており、その中でもバルプロ酸ナトリウムが最も多い。過去の研究で、バルプロ酸ナトリウムの内服が静脈内鎮静法におけるプロポフォールの必要量を減らすことが報告されている。そこでプロポフォールとバルプロ酸ナトリウムとの薬物相互作用に注目し、このような薬物相互作用を引き起こすメカニズムとして、以下の仮説を立てた。バルプロ酸ナトリウムが血清タンパク質と結合しているプロポフォールと置換することでタンパク質非結合型の遊離プロポフォールの血中濃度を上昇させるのではないかというものである。そこで本研究は、プロポフォール投与後の血中の総プロポフォール濃度、遊離プロポフォール濃度、麻酔深度の指標である Bispectral Index (BIS 値) について、バルプロ酸ナトリウム内服患者と非内服患者とで比較検討することとした。

対象と方法：2012年6月から2017年6月の期間に、岡山大学病院に来院し、全身麻酔下にて歯科治療及び口腔外科手術を受けた患者を対象とした。対象患者を内服の内容により、抗てんかん薬を内服していない群（対照群）、バルプロ酸ナトリウムのみを内服している群（単剤内服群）、バルプロ酸ナトリウムとその他の抗てんかん薬を内服している群（多剤内服群）に分け、3群での比較検討を行った。全身麻酔は、すべての患者に対して同じ方法で施行された。プロポフォールのボース投終了時点から5分後、10分後、15分後、及び20分後に採血し、血中の総プロポフォール濃度及びタンパク質非結合型の遊離プロポフォール濃度を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）システムを用いて測定した。プロポフォールによる麻酔効果を評価するために、プロポフォールの投与前のBIS値、BIS値の最低値、BIS値が60を超えるまでの時間を測定した。統計学的分析にはone-way analysis of variance (ANOVA) とTukey's multiple comparisons test、カイ二乗検定、またはFisher's exact testを用いた。なお、本研究は当施設の倫理委員会の承認を得て行われた（承認番号：1966）。

結果：各時点において、総プロポフォール濃度は各群間で有意差はみられなかった。遊離プロポフォール濃度は、多剤内服群においてより高くなる傾向はみられたが、有意差はみられなかった。プロポフォール

の単回投与後の薬物動態には、バルプロ酸ナトリウムが直接作用しないことが示された。BIS値の最低値は、対照群と比較して多剤内服群では有意に低下していた。そして、BIS値が60を超えるまでの時間は対照群や単剤内服群と比較して、多剤内服群では有意に長くなっており、バルプロ酸ナトリウムを含む多剤内服群で、プロポフォールの麻酔効果が増強されたことが示された。

られた。

考察：以前の *in vitro* の研究では、バルプロ酸ナトリウムは血清タンパクのプロポフォールへの結合に影響し、血中遊離プロポフォール濃度を増加させる可能性があることが示されていた。しかし、この研究は低アルブミンの状態、かつ高濃度のバルプロ酸ナトリウムが使用されているのに対して、本研究ではバルプロ酸ナトリウムの血中濃度は高値でなく、アルブミン値も正常であったことから、バルプロ酸ナトリウムは遊離プロポフォール濃度には影響は与えなかったのではないかと考えられた。また、抗てんかん薬がシトクロム P450 (CYP) の活性を誘導もしくは抑制して、薬物代謝に影響を与えることは広く知られている。過去の *in vitro* の研究で、バルプロ酸ナトリウムはプロポフォールの代謝を阻害することが報告されている。しかし、バルプロ酸ナトリウムの阻害作用は弱く、また高濃度において起こることから、本研究結果に示されたように、バルプロ酸ナトリウムは臨床濃度においては、プロポフォールの代謝には影響を与えないのではないかと考えられた。また、多剤内服群において、BIS 値は有意に低く、そして BIS 値の低下は長く維持されたことから、抗てんかん薬の多剤内服がプロポフォールの麻酔効果を増強した可能性が考えられた。多剤内服群においては、例えばカルバマゼピンやフェニトインなどの他の抗てんかん薬が併用薬として使われており、抗てんかん薬の分子的な受容体はナトリウムチャンネル、カルシウムチャンネル、GABAA 受容体などであるため、これらの薬物は受容体を通して異常なニューロン興奮を阻害する。したがって、中枢神経系におけるプロポフォールの活動部位における相乗作用が麻酔効果に影響した可能性がある。

結語：本研究結果として、臨床的には、バルプロ酸ナトリウムの内服がプロポフォールの薬物動態に影響しないことが示された。しかし、バルプロ酸ナトリウムを含む多剤併用療法、すなわち抗てんかん薬等の複数の中枢神経抑制薬を使用することが、プロポフォールの麻酔効果に影響を与える可能性があることが示唆された。よって、臨床の現場では、多剤併用療法を受けているてんかん患者に対して、プロポフォールは慎重に投与する必要があると考えられた。

論文審査結果の要旨

プロポフォールは、他の麻酔薬と比べて麻酔深度のコントロールが容易であることから、知的障害の患者の歯科治療において、静脈内鎮静と全身麻酔のための静脈麻酔薬として広く使われている。知的障害を持つ患者の多くは抗てんかん薬を内服しており、その中でもバルプロ酸ナトリウムが最も多い。我々の過去の研究で、バルプロ酸ナトリウムを含む内服治療が静脈内鎮静法におけるプロポフォールの必要量を減らすことが報告されている。そこで本研究は、全身麻酔におけるプロポフォールとバルプロ酸ナトリウムとの薬物相互作用に注目し、このような薬物相互作用を引き起こすメカニズムを検討するために、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認のもとに、プロポフォール投与後の血中の総プロポフォール濃度、遊離プロポフォール濃度、麻酔深度の指標である **Bispectral Index (BIS 値)** について、バルプロ酸ナトリウムの単剤内服患者と非内服患者とで比較検討した。

対象者は、2012年6月から2017年6月の間に、岡山大学病院に来院し、全身麻酔下にて歯科治療及び口腔外科手術を受けた患者である。対象患者を内服の内容により、抗てんかん薬を内服していない群（対照群：n=12）、バルプロ酸ナトリウムのみを内服している群（単剤内服群：n=10）、バルプロ酸ナトリウムとその他の抗てんかん薬を内服している群（多剤内服群：n=11）に分け、3群での比較検討を行った。血中の総プロポフォール濃度及びタンパク質非結合型の遊離プロポフォール濃度を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）システムを用いて測定した。プロポフォールによる麻酔効果を評価するために、プロポフォールの投与前の BIS 値、BIS 値の最低値、BIS 値が 60 を超えるまでの時間を測定した。総プロポフォール濃度及び遊離プロポフォール濃度は各群間で有意差は認められなかったことから、プロポフォールの単回投与後の薬物動態には、バルプロ酸ナトリウムが直接作用しないことが示された。BIS 値の最低値は、対照群と比較して多剤内服群では有意に低下していた。そして、BIS 値が 60 を超えるまでの時間は対照群や単剤内服群と比較して、多剤内服群では有意に長くなっており、バルプロ酸ナトリウムを含む多剤内服群で、プロポフォールの麻酔効果が増強されたことが示された。

本論文は、バルプロ酸ナトリウムを含む多剤併用療法が、プロポフォールの麻酔効果に影響を与える可能性があることを示唆したものであり、多剤併用療法を受けているてんかん患者に対してプロポフォールは慎重に投与する必要があると考えられ、臨床的に意義ある論文であると考えられた。

よって、審査委員会は本論文に博士（歯学）の学位論文としての価値を認める。