

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：15301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K21039

研究課題名（和文）抗てんかん薬の常用は全静脈麻酔での遊離型静脈麻酔薬の薬物動態に影響を及ぼすか？

研究課題名（英文）Does regular medication of antiepileptic drugs affect the pharmacokinetics of free intravenous anesthetics in total venous anesthesia?

研究代表者

中納 麻衣（Nakano, Mai）

岡山大学・歯学部・博士研究員

研究者番号：00967101

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は全静脈麻酔下で歯科治療を行った抗てんかん薬内服患者（AED群）と非内服患者（対照群）を対象に、抗てんかん薬の内服が静脈麻酔薬であるプロポフォールの麻酔効果および薬物動態にどのように影響しているか、つまり薬物相互作用について解明することを目的に行われた。その結果、AED群の覚醒時間は対照群と比較して有意に長く、覚醒時の麻酔深度は血中の全プロポフォル濃度および血中蛋白から遊離した遊離型プロポフォル濃度と連動していた。よって、抗てんかん薬の常用は麻酔効果に影響を及ぼしていることが示唆されたが、遊離型プロポフォルの薬物動態に対する影響についてはさらに検討が必要であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

知的障害を有する患者の歯科治療は、常に患者の協力が得られるとは限らず、行動調整を目的としてしばしば全身麻酔下での歯科治療が選択される。また、知的障害を持つ患者はてんかんを合併することが多いため、知的障害者の歯科治療においては抗てんかん薬内服患者に対して全身麻酔を施行する機会が多い。よって、本研究結果は、抗てんかん薬内服患者に対して全身麻酔をする際のエビデンスとして意義のある成果であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of the present study was conducted in patients taking oral antiepileptic drugs (AED group) and in patients not taking oral antiepileptic drugs (control group) who underwent dental treatments under total intravenous anesthesia to determine how oral antiepileptic drugs affect anesthetic effect and pharmacokinetics of intravenous anesthetic, propofol, i.e., drug-drug interactions. The results showed the awakening time of the AED group was significantly longer than that of the control group, and the depth of anesthesia upon awakening was correlated with the total propofol concentration and the concentration of free propofol released from blood proteins. It was suggested that regular medication of antiepileptic drugs could affect anesthetic effect of propofol, but further investigation of its effect on pharmacokinetics of free propofol is needed.

研究分野：歯科麻酔学

キーワード：薬物相互作用 プロポフォル 抗てんかん薬 薬物動態

1. 研究開始当初の背景

知的障害を有する患者の歯科治療は、常に患者の協力が得られるとは限らず、行動調整を目的としてしばしば全身麻酔下での歯科治療が選択される。また、知的障害を持つ患者はてんかんを合併することが多く、てんかん患者の大多数は抗てんかん薬（AED）を常用している。よって、知的障害者の歯科治療においては抗てんかん薬内服患者に対して全身麻酔を施行する機会が多い。AED内服患者の麻酔管理に関して、全身麻酔からの覚醒遅延が報告されているが、そのメカニズムは詳しく検討されていない。

2. 研究の目的

静脈麻酔薬であるプロポフォールは迅速に代謝され、回復は速やかなため、知的障害の歯科治療のための静脈内鎮静および全身麻酔に広く用いられているが、プロポフォールによる全静脈麻酔においても AED 内服患者の覚醒遅延が報告されている。抗てんかん薬によりタンパクに結合していない遊離型プロポフォールの割合が変わることがメカニズムの 1 つと考えられる。そこで本研究は、全身麻酔下で歯科治療を行った抗てんかん薬内服患者と非内服患者を対象に、AED 内服が血中プロポフォールと遊離型プロポフォールの薬物動態にどのように影響し、プロポフォールの麻酔効果とどのように関連しているかを解明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) プロポフォール濃度の測定法の確立

プロポフォールによる全静脈麻酔からの覚醒遅延のメカニズムを検討するには、実際の血中プロポフォール濃度を低濃度まで測定する必要がある。そこで、本研究では、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて低濃度までプロポフォールの測定法を検討した。

血中プロポフォール濃度測定には HPLC を用いた。HPLC 装置は送液ユニット（LC-10ADvp、島津製作所、京都）、脱気ユニット（DGU-20A3、島津製作所、京都）、オートサンブラ（SIL-20A、島津製作所、京都）、蛍光検出器（RF-20A、島津製作所、京都）、カラムオーブン（CTO-20A、島津製作所、京都）から構成されている。分析用カラムには LiChrospher®（100 RP-18(e)、4 mm I.D. x 150 nm、5 μm、Merk K Ca A、Darmstadt、Germany）を使用した。移動相の流速は 1.0 mL/min、カラム温度は 40℃、検出波長は励起波長 270 nm、蛍光波長 310 nm とした。解析には分析データシステム LabSolutions（株式会社島津製作所、京都）を用いた。

遊離型プロポフォール濃度を測定するためのサンプルの前処理として、サンプル血清にクレモフォル溶解液を加えた後、Centrifree®を用いて遠心分離した。上澄み濾過液にヘプタンを加え、さらに遠心分離し、液-液抽出を行った。有機相を採取し、これに IS（内部標準）としてチモール、0.1M リン酸二水素カリウムを加え、混和物を遠心分離した後、HPLC を用いて遊離プロポフォールの血中濃度を測定した。

プロポフォール濃度の検量線は、全プロポフォール濃度を測定するために 3.13~50.1 μg/mL 濃度範囲の検量線と、遊離型プロポフォール濃度を測定するために 0.009~0.15 μg/mL の濃度範囲の検量線を作成した。検量線は IS のピーク面積に対するプロポフォールのピーク面積比（IS 比）から最小二乗法による直線回帰分析で算出した回帰式で作成した。

(2) 抗てんかん薬の常用がプロポフォールの麻酔効果および薬物動態に及ぼす影響の検討

本研究は岡山大学病院医歯薬総合研究科の倫理審査委員会の承認を得て行われた。

対象：岡山大学病院で全身麻酔を行った歯科患者を対象に、AED 内服していない群（対照群）と AED を内服している群（AED 群）の 2 群に分けて比較検討を行った。

麻酔方法：麻酔はプロポフォールとレミフェンタニルによる全静脈麻酔にて行い、標的制御注入ポンプ（TCI ポンプ）で目標血中濃度 4 μg/mL で静脈内投与を開始し、レミフェンタニルは静脈内投与で初期投与速度 0.25~0.5 μg/kg/min で静脈内投与を開始した。麻酔維持はプロポフォールの注入速度を麻酔深度の指標である BIS 値（Bispectral index）が 40~50 に維持できるように目標血中濃度を適宜調整した。

血清サンプル：処置終了後プロポフォールとレミフェンタニルの投与を終了し、この時点をと T1 として静脈血を採取した。その後、麻酔から覚醒し、気管チューブの抜管可能と判断した時点をと T2 とし、静脈血を採取した。採取した静脈血は 30 分室温放置してから遠心分離して血清サンプルとした。血清サンプルは -20℃ で保管して後日 HPLC でプロポフォールの血中濃度（全プロポフォール濃度および遊離型プロポフォール濃度）を測定した。プロポフォールの血中濃度は、前述の回帰式を用いて各濃度の面積比からプロポフォール血中濃度を求めた。主要評価項目：主要評価項目は T1 および T2 のプロポフォール測定血中濃度（全濃度および遊離型濃度）、T1 から T2 までの時間（覚醒時間）、T2 の BIS 値とした。

統計学分析：統計分析は、GraphPad Prism® 統計ソフトウェア（GraphPad Prism, ver8; GraphPad Software, Inc., San Diego, USA）を使用して、群間比較には t 検定または Mann-Whitney 検定を用いた。また、評価項目間の相関関係についてはピアソン相関係数を用いた。分析結果については $p < 0.05$ を統計学的な有意差ありとした。それぞれの項目の値は、平均値 ± 標準偏差で表記した。

4. 研究成果

(1) プロポフォール濃度の測定法の確立

標準濃度(3.13~50.1 $\mu\text{g/mL}$)のプロポフォール試薬のピーク面積と IS(チモール 5 $\mu\text{g/mL}$)のピーク面積から IS 比を算出し、全プロポフォール濃度を測定するための検量線を作成した。検量線の作成には、標準濃度のプロポフォール試薬は血清中のプロポフォール濃度を測定するために、4%アルブミン溶液で希釈したものをを用いた。作成した検量線は、特異性、検量線の直線性、精度、真度が基準を満たしていることを確認した。さらに、遊離型プロポフォール濃度を測定するために低濃度(0.009~0.15 $\mu\text{g/mL}$)のプロポフォール試薬を用い、IS(チモール 1.25 $\mu\text{g/mL}$)の面積との IS 比を求めて検量線を作成した。

(2) 抗てんかん薬の常用がプロポフォールの麻酔効果および薬物動態に及ぼす影響の検討

患者背景および臨床データと AED 内服状況

対象となった患者は対照群 7 人, AED 群 7 人だった。両群において性別(男/女)(対照群: 3/4, AED 群: 5/2), 年齢(対照群: 35.4 ± 9.7 歳, AED 群: 26.9 ± 7.2 歳), 身長(対照群: 160.9 ± 10.8 cm, AED 群: 165.5 ± 15.7 cm), 体重(対照群: 57.7 ± 14.0 kg, AED 群: 62.2 ± 20.2 kg), プロポフォール平均投与速度(対照群: 8.1 ± 0.7 mg/kg/h, AED 群: 7.4 ± 1.1 mg/kg/h), レミフェンタニル平均投与速度(対照群: 0.17 ± 0.02 $\mu\text{g/kg/min}$, AED 群: 0.16 ± 0.03 $\mu\text{g/kg/min}$), 投与終了時の BIS(対照群: 43.4 ± 8.6 , AED 群: 42.6 ± 9.4)について、いずれも有意差は認められなかった。また AED 群の 7 人全員がバルプロ酸ナトリウムを内服しており、AED を 2 種類以上内服している患者は 2 人であった。

覚醒時間および覚醒時の BIS の比較

覚醒時間は、AED 群において対照群と比較して有意に延長していた(対照群: 12.7 ± 3.1 分, 95%信頼区間 9.8-15.6 分), AED 群: 17.4 ± 3.0 分, 95%信頼区間 14.7-20.2 分), $p=0.014$) (図 1)。

覚醒時の BIS は、対照群では 79.6 ± 7.3 (95%信頼区間: 72.8-86.3), AED 群では 85.0 ± 6.2 (95%信頼区間: 79.3-90.8)であり、両群間に有意な差はなかった。

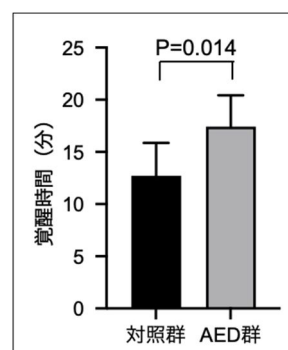


図 1 覚醒時間の比較

プロポフォール終了時 (T1) および覚醒時 (T2) の血中全プロポフォール濃度の比較

T1 での血中全プロポフォール濃度は、対照群では 2.57 ± 0.84 $\mu\text{g/mL}$ (95%信頼区間: 1.79-3.35 $\mu\text{g/mL}$), AED 群では 2.29 ± 0.86 $\mu\text{g/mL}$ (95%信頼区間: 1.50-3.09 $\mu\text{g/mL}$) であり、プロポフォール終了時の血中全プロポフォール濃度は両群間に有意な差はなかった。

T2 での血中全プロポフォール濃度は、対照群では 1.21 ± 0.43 $\mu\text{g/mL}$ (95%信頼区間 0.81-1.61 $\mu\text{g/mL}$), AED 群では 1.02 ± 0.29 $\mu\text{g/mL}$ (95%信頼区間: 0.75-1.28 $\mu\text{g/mL}$) であり、覚醒時の血中全プロポフォール濃度は両群間に有意な差はなかった。

プロポフォール終了時 (T1) および覚醒時 (T2) の血中遊離型プロポフォール濃度の比較

T1 での血中遊離型プロポフォール濃度は、対照群では 0.0257 ± 0.0129 $\mu\text{g/mL}$ (95%信頼区間: 0.0138-0.0377 $\mu\text{g/mL}$), AED 群では 0.0239 ± 0.0071 $\mu\text{g/mL}$ (95%信頼区間: 0.0173-0.0304 $\mu\text{g/mL}$) であり、プロポフォール終了時の血中遊離型プロポフォール濃度は両群間に有意な差はなかった。

T2 での血中遊離型プロポフォール濃度は、対照群では 0.0145 ± 0.0027 $\mu\text{g/mL}$ (95%信頼区間: 0.0121-0.0170 $\mu\text{g/mL}$), AED 群では 0.0117 ± 0.0043 $\mu\text{g/mL}$ (95%信頼区間: 0.0077-0.0157 $\mu\text{g/mL}$) であり、覚醒時の血中遊離型プロポフォール濃度は両群間に有意な差はなかった。

血中全プロポフォール濃度と血中遊離型プロポフォール濃度との関係

プロポフォール終了時 (T1) での血中全プロポフォール濃度と血中遊離型プロポフォール濃度とは有意な相関関係が認められた ($R=0.65$, $P=0.0005$) (図 2)。また、覚醒時 (T2) での血中全プロポフォール濃度と血中遊離型プロポフォール濃度とは有意な相関関係が認められた ($R=0.57$, $P=0.0018$) (図 3)。

覚醒時 (T2) の BIS と血中全プロポフォール濃度との関係

覚醒時 (T2) の BIS は、血中全プロポフォール濃度および血中遊離型プロポフォール濃度とそれぞれ有意な相関関係が認められた (BIS vs. 血中全プロポフォール濃度: $R=0.57$, $P=0.0013$; BIS vs. 血中遊離型プロポフォール濃度: $R=0.36$, $P=0.0244$) (図 4, 図 5)。

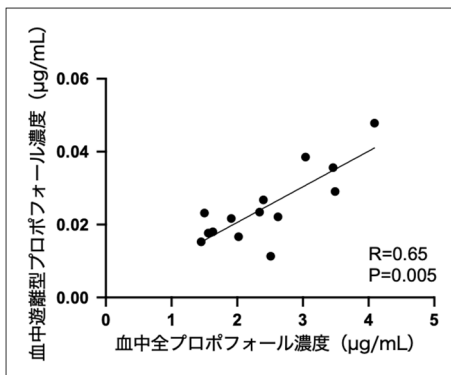


図2 プロポフォール終了時の血中全プロポフォール濃度と血中遊離型プロポフォール濃度の関係

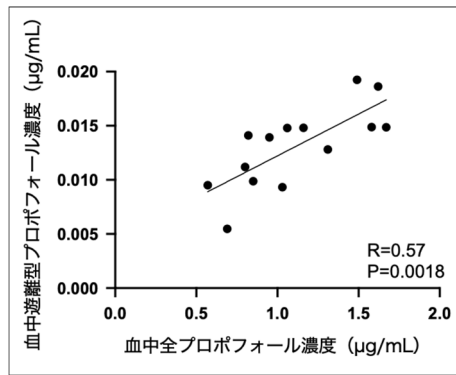


図3 覚醒時の血中全プロポフォール濃度と血中遊離型プロポフォール濃度の関係

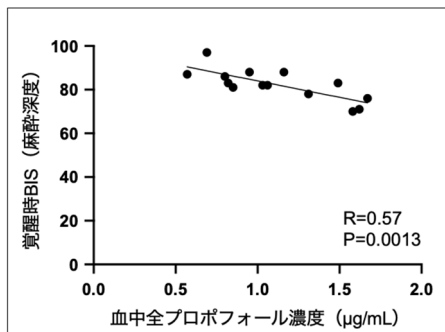


図4 覚醒時BISと血中全プロポフォール濃度との関係

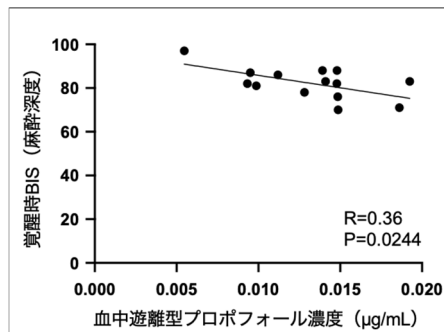


図5 覚醒時BISと血中遊離型プロポフォール濃度との関係

(3) 考察

プロポフォールの多くは、肝臓のミクロゾームでグルクロン酸抱合によって代謝されることが知られている。一方、AEDは肝臓での薬物代謝酵素を誘導または阻害して、薬剤相互作用を引き起こすことが広く知られている。本研究のAED群7人全員がバルプロ酸ナトリウムを内服していたが、この薬物はプロポフォールの代謝酵素を阻害することから、プロポフォールの代謝が遅延し覚醒遅延を引き起こす可能性が考えられた。しかし、本研究では、両群間でプロポフォールの血中濃度に有意差がなかったことから、プロポフォールの薬物動態に対するAED内服の影響についてはさらに検討必要であると考えられた。

(4) まとめ

本研究はAEDの常用が静脈麻酔薬であるプロポフォールの麻酔効果および薬物動態にどのように影響しているか、つまり薬物相互作用について解明することを目的に行われた。特に本研究では、AEDによって血中蛋白から遊離した遊離型プロポフォールが増加し、遊離型プロポフォール濃度が上昇する可能性があるため、血中遊離型プロポフォールの薬物動態について評価した。全身麻酔下で歯科治療を予定された患者を対象として、AED非内服歯科患者(対照群)およびAED内服歯科患者(AED群)に分けて、歯科処置終了後にプロポフォールを終了した時点(終了時)と気管チューブを抜管した時点(覚醒時)で静脈血を採取した。血液サンプル中の全プロポフォール濃度および遊離型プロポフォール濃度をHPLCで測定し、覚醒時間、BIS(麻酔深度)との関連を調べ、それぞれの測定値について対照群とAED群で比較した。その結果、AED群の覚醒時間は対照群と比較して有意に長かったが、BIS値は終了時および覚醒時ともに両群間で有意差はなかった。終了時および覚醒時の血中全プロポフォール濃度と血中遊離型プロポフォール濃度とは有意に相関しており、覚醒時のBIS(麻酔深度)は覚醒時の血中全プロポフォール濃度および血中遊離型プロポフォール濃度と有意に相関していた。以上の結果から、血中遊離型プロポフォール濃度は血中全プロポフォール濃度と連動しており、麻酔効果と相関していることがわかった。よって、AEDの常用はプロポフォールの麻酔効果に影響を及ぼしていることが示唆されたが、両群間で遊離濃度に有意差がなかったことから、遊離型プロポフォールの薬物動態に対するAED常用の影響についてはさらに検討必要であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------