

氏名	石井 美菜子
学位	博士
専門分野の名称	歯学
学位授与番号	博甲第4507号
学位授与の日付	平成24年3月23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(文部省令)第4条第1項該当)
学位論文題目	The influence of oral VPA on the required dose of propofol for sedation during dental treatment in patients with mental retardation : A prospective observer-blinded cohort study (バルプロ酸の服用が知的障害者歯科治療時の静脈内鎮静法におけるプロポフォールの必要投与量に及ぼす影響について—前向きコホート研究—)
学位論文審査委員	教授 北山 滋雄 教授 宮脇 卓也 教授 仲野 道代

学位論文内容の要旨

【緒言】

歯科恐怖症、重度異常絞扼反射、不随意運動または知的障害などを有する患者の歯科治療時において、静脈内鎮静法は有用な方法とされている。しかし、中等度から重度の知的障害者は、コミュニケーションをとることが困難であることから、鎮静レベルの評価が難しく麻酔薬の投与量の決定に難渋する。さらに、対象患者である知的障害者の多くは、てんかんを合併していることが多く、抗てんかん薬は薬物代謝酵素に影響を及ぼすことが知られており、麻酔薬の薬物動態にも影響を及ぼしていると考えられる。抗てんかん薬と麻酔薬の薬物相互作用により、鎮静レベルの評価がさらに困難になっていると考えられる。特に、バルプロ酸は過去の *in vitro* の実験でプロポフォールの代謝を抑制すると報告されているため、静脈内鎮静法に必要なプロポフォールの投与量は少なくなることが推測される。しかし、臨床的にそれを証明している研究はわれわれの知る限り見当たらない。そこで、中等度から重度の知的障害患者歯科治療時の静脈内鎮静法において、バルプロ酸の服用がプロポフォールの必要投与量に及ぼす影響について調べるために前向きコホート研究を行った。

【方法】

I. 対象

本研究は、岡山大学大学院医歯薬学総合研究倫理委員会の承認のもと、無作為ランダム化試験のための CONSORT ガイドラインに沿ってデザインされた。岡山大学病院特殊歯科総合治療部第一総合診療室において、ミダゾラムとプロポフォールを用いた静脈内鎮静法下にて歯科治療を予定した中等度から重度の知的障害者症例を対象とした。サンプルサイズ(対象症例数)は過去の研究データをもとに算出された。 α 値を 0.05、 $1-\beta$ 値を 0.95 とし、バルプロ酸服用によりプロポフォールの投与量が 20%減少するために必要な対象者数は少なくとも 42 症例が必要であるため、最終的に 45 症例を対象症例とした。

II. 静脈内鎮静法のプロトコール

鎮静法は、過去のわれわれの研究において、知的障害者歯科治療時に有用とされている麻酔深度モニターBispectral Index (BIS) および Target controlled infusion (TCI) を用いて行った。静脈ライン確保し、ミダゾラム 0.04mg/kg を静脈内単回投与した後に、プロポフォールの TCI 専用持続注入器を用いて、プロポフォールの静脈内持続投与を開始した。プロポフォールの初期目標血中濃度を 1.5 μ g/ml に設定し、鎮静中、BIS 値を 50~70 に維持するようにプロポフォールの投与速度を適宜調節し、歯科治療終了と同時にプロポフォールの投与を中止した。プロポフォール投与量の調整は患者の内服情報に対してブラインドである麻酔担当医が行った。

III. 評価項目

評価項目は、プロポフォールの必要投与量、睫毛反射回復時間、自然開眼時間、術中・術後の重篤な合併症の有無、および術者による歯科治療の行い易さ、とした。プロポフォールの必要投与量は、プロポフォールの全投与量、投与時間および患者の体重により算出した。睫毛反射回復時間および自然開眼時間は、プロポフォール投与中止からそれらが出現するまでの時間とした。これらの評価はいずれも患者の内服情報に対してブラインドである麻酔担当医が行った。

IV. 統計学的解析

対象症例は、バルプロ酸を服用している群 (VPA 群: 20 症例) とバルプロ酸を含め抗てんかん薬を全く服用していない群 (コントロール群: 25 症例) に分けられた。さらに、VPA 群は、バルプロ酸のみを服用している 10 症例、バルプロ酸とチトクロム P450 (CYP) の活性を誘導する抗てんかん薬 (カルバマゼピン, フェニトイン, またはその両者) を合わせて服用している 9 症例、バルプロ酸と CYP の活性を誘導しない抗てんかん薬 (クロナゼパム, ゴニサミド) を合わせて服用している 1 症例の 3 つに分けられた。群間比較は、連続変数は Mann-Whitney U テスト、カテゴリー変数は χ^2 テストを用いて行い、 $P < 0.05$ で統計学的有意差があると判定した。

【結果】

患者背景については VPA 群とコントロール群とに有意な差はみられなかった。プロポフォールの必要投与量はコントロール群と比較して、VPA 群で有意に少なかった ($P < 0.001$)。その他の評価項目においては有意な差はみとめられなかった。さらに、バルプロ酸のみを服用している 10 症例および CYP を誘導する抗てんかん薬 (カルバマゼピン, フェニトイン, またはその両者) を合わせて服用している 9 症例をそれぞれコントロール群と比較した結果、どちらにおいてもプロポフォールの必要投与量は有意に少なかった (それぞれ $P = 0.002$, $P = 0.017$)。その他の評価項目については有意な差はみとめられなかった。

【結論】

中等度から重度の知的障害患者歯科治療時の静脈内鎮静法において、バルプロ酸の服用によりプロポフォールの必要投与量が有意に減少した。したがって、バルプロ酸を服用している患者に対して、通常どおりプロポフォールを投与することは、合併症の危険性を増加させたり、麻酔からの回復を遅延させる危険性があることが示唆された。

学位論文審査結果の要旨

歯科恐怖症、重度の異常絞扼反射、不随意運動または知的障害などを有する患者の歯科治療時において、静脈内鎮静法は有用な方法とされている。知的障害者の多くはてんかんを合併していることが多く、抗てんかん薬は薬物代謝酵素に影響を及ぼすことが知られている。特に、バルプロ酸は過去の *in vitro* の実験でプロポフォールの代謝を抑制すると報告されている。そこで、知的障害患者歯科治療時の静脈内鎮静法において、バルプロ酸の服用がプロポフォールの必要投与量に及ぼす影響について調べるために前向きコホート研究を行った。

本研究は、無作為ランダム化試験のための CONSORT ガイドラインに沿ってデザインし、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行われた。ミダゾラムとプロポフォールを用いた静脈内鎮静法下にて歯科治療を予定した知的障害者症例を対象とした。鎮静法は、麻酔深度モニター-Bispectral Index (BIS) を用いて鎮静レベルを一定に維持し、プロポフォールの持続投与を行った。評価項目は、プロポフォールの必要投与量、睫毛反射回復時間、自然開眼時間、術中・術後の重篤な合併症の有無、および術者による歯科治療の行い易さ、とした。対象症例は、バルプロ酸を服用している群 (VPA 群：20 症例) とバルプロ酸を含め抗てんかん薬を全く服用していない群 (コントロール群：25 症例) に分けられた。

プロポフォールの必要投与量はコントロール群と比較して、VPA 群で有意に少なかった ($P < 0.001$)。その他の評価項目においては有意な差はみとめられなかった。以上の結果より、知的障害患者歯科治療時の静脈内鎮静法において、バルプロ酸の服用によりプロポフォールの必要投与量が有意に減少することが明らかになった。したがって、バルプロ酸を服用している患者に対して、通常どおりプロポフォールを投与することは、合併症の危険性を増加させたり、麻酔からの回復を遅延させる危険性があることが示唆された。

本論文は、抗てんかん薬服用患者の静脈内鎮静法をより安全に行ううえで必要なことを示唆し、大変意義あるものと評価できる。また、本論文は *Epilepsia* 誌に掲載予定であり、学術的評価も高いと考える。

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。