

氏 名	林 知子
学 位	博士
専門分野の名称	歯学
学位授与番号	博甲第4511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	障害者歯科治療時の全身麻酔において抗てんかん薬の服用が 静脈内投与したミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響
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】

知的障害者歯科治療においては、歯科治療に対して患者の協力が得られにくい。そのため、しばしば全身麻酔または静脈内鎮静法下での歯科治療が選択される。知的障害者にはてんかんを合併している患者が多く、抗てんかん薬を服用している者が多い。抗てんかん薬は多くの薬物代謝に関与しているチトクローム P450 (CYP) の活性を誘導あるいは阻害することが知られている。全身麻酔で用いる多くの静脈麻酔薬は CYP による代謝を受けるが、ベンゾジアゼピン系薬物であるミダゾラムは CYP による代謝が主体であるとされている。抗てんかん薬の中でも、カルバマゼピン (CBZ) やフェニトイン (PHT) は CYP を誘導することが知られており、CBZ または PHT を服用している患者にミダゾラムを服用させた際、血中濃度が低下し、鎮静、健忘効果についても有意に低下したことが報告されている。よって、CBZ または PHT を服用している患者に対して全身麻酔の導入時にミダゾラムを静脈内投与した場合、CBZ または PHT の服用がミダゾラムの薬物動態、薬理作用に影響を及ぼしていると考えられる。そこで本研究では、知的障害者歯科治療のために全身麻酔を予定された患者を対象に、麻酔導入で静脈内投与されたミダゾラムの血中濃度、薬物動態、麻酔深度、併用麻酔薬の投与量への影響、および麻酔からの回復時間に対する、CBZ または PHT の服用の影響について調べた。

【方法】

本研究は岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認を得て行われた。岡山大学病院特殊歯科総合診療部第一総合診療室にて、平成 21 年 5 月～平成 23 年 2 月までに全身麻酔下での歯科治療を予定した 16 歳以上の知的障害者を対象とした。このうち、抗てんかん薬を服用している患者 (EPI 群) と抗てんかん薬を服用していない患者 (対照群) に分類した。麻酔導入はミダゾラム 0.06mg/kg を静脈内投与後、筋弛緩薬としてロクロニウムを静脈内投与しプロポフォールとレミフェンタニルを併用して麻酔を維持した。ミダゾラム投与 10 分後、30 分後、60 分後に採血し、ミダゾラムの血中濃度を高速クロマトグラフィーを用いて測定し、各測定時での血中濃度、分布容積、クリアランス、半減期、薬物血中濃度-時間曲線下面積を算出し、EPI 群と対照群で比較した。同時にミダゾラム投与 10 分後、30 分後、60 分後の麻酔深度 (bispectral index: BIS 値)、併用麻酔薬であるプロポフォールの投与量、および全身麻酔からの回復時間を評価した。回復時間としては、プロポフォール投与中止から、睫毛反射が回復する時間 (睫毛反射回復時間)、咳反射が出現する時間 (咳反射出現時間)、自然開眼までの時間 (自然開眼時間)、自発呼吸が出現するまでの時間 (自発呼吸出現時間)、抜管までの時間を両群間で比較した。

【結果】

EPI 群は 19 例、対照群は 21 例であった。患者の年齢、性別、体重、歯科治療時間、麻酔時間、プロポフォールの投与量については両群間で有意差は認められなかった。ミダゾラム投与 10 分後、30 分後、60 分後のミダゾラム血中濃度は EPI 群で有意に低下していた。さらに、分布容積、クリアランス、半減期、薬物血中濃度-時間曲線下面積においても両群間に有意差が認められた。分布容積とクリアランスでは EPI 群において高く、薬物血中濃度-時間曲線下面積と半減期については EPI 群で低かった。一方、ミダゾラム投与 10 分後、30 分後、60 分後の BIS 値、プロポフォールの投与量、睫毛反射回復時間、咳反射出現時間、自然開眼時間、自発呼吸出現時間、抜管までの時間の各項目において、有意差は認められなかった。

【考察】

ミダゾラム投与 10 分後、30 分後、60 分後のミダゾラム血中濃度と薬物動態パラメーターは両群間に有意差が認められた。ミダゾラムは CYP のサブタイプの CYP3A4 によって代謝され多数の薬物代謝に関与する。CYP3A4 活性は薬物の影響を受けやすく、活性を阻害あるいは誘導する薬物が数多く報告されている。本研究の EPI 群症例では、CBZ および PHT によって CYP3A4 活性が誘導されると CYP3A4 酵素が増加し代謝が促進し、ミダゾラム血中濃度が減少したと考えられる。本研究結果では、CBZ または PHT の服用によって、麻酔深度（BIS 値）に両群間に有意差は認められず、さらにプロポフォールの投与量にも有意差は認められなかった。これらの結果から、ミダゾラム投与 10 分後、30 分後、60 分後の麻酔深度、併用麻酔薬の投与量への影響、および麻酔からの回復時間に対して、CBZ または PHT の服用は大きな影響を与えなかったことが示された。これは、全身麻酔においては、併用麻酔薬であるプロポフォールの麻酔作用が主体であり、今回のミダゾラムの血中濃度の低下の程度では有意な影響が現れなかったためではないかと考えられた。しかし、静脈内鎮静法においてはこれらの血中濃度の差から臨床的な影響がみられる可能性があると考えられる。よって、静脈内鎮静法においては、CBZ または PHT を服用している患者には注意が必要であると考えられた。

【まとめ】

知的障害者歯科治療のために全身麻酔を予定された患者を対象に、麻酔導入で静脈内投与されたミダゾラムの血中濃度、薬物動態、麻酔深度、併用麻酔薬の投与量への影響、および麻酔からの回復時間に対する、CBZ または PHT の服用の影響について調べた。その結果、CBZ または PHT の服用が、静脈内投与されたミダゾラムの代謝を促進し、血中濃度を低下させることが証明された。しかし、麻酔深度、併用麻酔薬の投与量への影響、および麻酔からの回復時間に影響を及ぼさなかった。よって、CBZ または PHT の服用は全身麻酔においては臨床的に大きな影響はないが、ミダゾラムの血中濃度が有意に低下することから、静脈内鎮静法でミダゾラムを静脈内投与した場合には、臨床的な影響がある可能性が示唆された。

学位論文審査結果の要旨

知的障害者歯科治療においては、歯科治療に対して患者の協力が得られにくい。そのため、しばしば全身麻酔または静脈内鎮静法下での歯科治療が選択される。知的障害者にはてんかんを合併している患者が多く、抗てんかん薬を服用している者が多い。抗てんかん薬は多くの薬物代謝に関与しているチトクローム P450(CYP)の活性を誘導あるいは阻害することが知られているが、特に、カルバマゼピン(CBZ)やフェニトイン(PHT)は CYP を誘導することが知られている。そこで、本論文は知的障害患者歯科治療時の全身麻酔において、CBZ または PHT の服用が、静脈内投与されたミダゾラムの血中濃度、薬物動態、麻酔深度、併用麻酔薬の投与量への影響、および麻酔からの回復時間に及ぼす影響について調べたものである。

本研究は、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。全身麻酔下での歯科治療を予定した 16 歳以上の知的障害者症例を対象として、CBZ または PHT を服用している群 (EPI 群) と抗てんかん薬を全く服用していない群 (対照群) に分けた。麻酔導入にミダゾラムを静脈内投与後、筋弛緩薬を投与、その後プロポフォールおよびレミフェンタニルを併用して麻酔を維持した。ミダゾラムの血中濃度、薬物動態、麻酔深度 (bispectral index: BIS 値)、併用麻酔薬であるプロポフォールの投与量、および全身麻酔からの回復時間について比較検討した。

その結果、ミダゾラムの血中濃度は対照群と比較して、EPI 群で有意に低く、薬物動態において有意な差が認められた。BIS 値、プロポフォールの投与量および回復時間においては有意な差は認められなかった。以上の結果より、知的障害者歯科治療時の全身麻酔において、CBZ または PHT の服用により、ミダゾラムの血中濃度が有意に低下することが明らかになった。一方、麻酔深度、併用麻酔薬であるプロポフォールの投与量、および麻酔からの回復時間に対して、大きな影響を与えないことが示されたことから、CBZ または PHT の服用は全身麻酔においては臨床的に大きな影響はないことが示された。しかし、CBZ または PHT の服用によって、ミダゾラムの血中濃度が有意に低下することから、静脈内鎮静法でミダゾラムを投与した場合には、臨床的な影響がある可能性が示唆された。

本論文は、抗てんかん薬服用患者の全身麻酔下での歯科治療において麻酔導入に用いられたミダゾラムの血中濃度が非服用者に比べ有意に低下することを初めて示したものであり、臨床上全身麻酔または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た意義あるものと評価できる。

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。