

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

兒玉 茉莉

Multi-drug therapy for epilepsy influenced on the anesthetic effect of propofol without  
affecting its pharmacokinetics

Matsuri Kodama

(令和2年2月6日受付)

緒 言

患者にとって耐えられない程の痛みやバイタルの変化が生じることなく手術を行うためには、適切な麻酔管理が必要である。これに加えて、適切な麻酔管理を行う事で、小児患者や非協力的な成人患者に対しても、不動化や快適化に貢献することができる。これは特に歯科治療において顕著であり、例えば知的

脚注

障害の患者に対する歯科治療における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、このような行動調整を目的とした麻酔管理において、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。

近年のシステマティックレビューにおいて、知的障害を持つ患者のてんかん罹患率は22.2%であると推定されており<sup>1)</sup>、その多くが抗てんかん薬による治療を受けている。バルプロ酸ナトリウム (sodium valproate, 以下VPA) は、幅広い治療スペクトラムを持つ抗てんかん薬であり、世界中で最も広く使われている<sup>2)</sup>。我々が麻酔管理を行っている知的障害患者に対してもVPAが最もよく使用されていることから、我々は、プロポフォールとVPAとの薬物相互作用に注目し、VPA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を報告した<sup>3)</sup>。同様の結果が別の研究でも報告されており<sup>4)</sup>、その研究によると、薬物相互作用がプロポフォールとVPAとの間で生じることが示唆されている<sup>4)</sup>。さらに先の研究<sup>3)</sup>では、VPAを単独で内服している場合とVPAを含む複数の抗てんかん薬を内服している場合で、プロポフォールの必要量を減少させることに差はないことを示した。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、血中におけるタンパク結合率の高いプロポフォール (97-99%)<sup>5,6)</sup>とVPA (93%)<sup>7)</sup>について、VPA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が上昇するという仮説を立てた。これは結果としてプロポフォールの効果部位濃度を著しく上昇させ、そしてそれは効果部位であるγ-アミノ酪酸 (gamma-aminobutyric acid, 以

下GABA)<sub>A</sub>受容体に作用し、麻酔効果を増強する。この仮説に関して、VPAがタンパク質非結合型の遊離プロポフォール濃度を上昇させたことを、我々は*in vitro*の研究<sup>8)</sup>においてすでに報告した。本研究の目的の一つは、この仮説を明らかにするために、全身麻酔におけるプロポフォールとVPAとの薬物相互作用について、血清タンパク結合に注目し、プロポフォール投与後のプロポフォールの血中濃度、遊離プロポフォール濃度、麻酔深度の指標であるbispectral index(以下BIS値)について、VPA内服患者と非内服患者とで比較検討することとした。また、抗てんかん薬の薬物相互作用は臨床において一般的に知られているが、抗てんかん薬の中毒症状の約6%は薬物相互作用によるものとされている<sup>9)</sup>。一般的に、抗てんかん薬単剤による治療は、治療を始めた60-70%の患者に有効であり、初期治療がうまくいかなかった患者の50%は別の抗てんかん薬に切り替えることで対処できる<sup>9)</sup>。さらに、単剤による治療が奏しなかったてんかん患者は、一般的には抗てんかん薬を組み合わせることで発作のコントロールを改善することができる。しかし、多剤による治療は薬物相互作用のリスクが予想される。そこで、二つ目の目的として、以前の研究<sup>3)</sup>において静脈内鎮静下では差異がみられなかった多剤併用による影響についても、全身麻酔ではどうか検討した。

## 対象と方法

本研究は、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科において倫理委員会の承認を得て行われた（承認番号：1966）。さらに、The University Medical Information Network (UMIN) Clinical Trials Registry (UMIN000008711) に登録された。

## 対 象

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る患者を対象とした。そして本研究に参加することに同意した患者で、対象基準を満たし除外基準を満たさなかった患者が選ばれた。研究の同意は、患者本人または保護者、または患者の介護を主体的に行っている患者の家族から書面にて得た。対象基準は、(1) 年齢16歳以上、(2) てんかんを合併しておりVPAを含む抗てんかん薬を内服している、または常用薬がない患者、(3) アメリカ麻酔科学会 (ASA) の全身状態の評価 (Physical Status: PS) がPS-1またはPS-2であること、の3項目とした。除外基準は、(1) 麻酔前投薬が必要な患者、(2) てんかんのコントロールが不良な患者、(3) プロポフォール及びレミフェンタニルの使用が禁忌である患者、の3項目とした。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)、VPAを内服している群 (内服群) の2群に分けた。そしてさらに、内服群をVPAのみを内服している群 (単剤内服群)、VPA及びその他の抗てんかん薬等を内服している群 (多剤内服群) に分け、対照群と合わせて3群間での比較検討を行った。

## 麻酔方法と採血

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。術前の絶飲食の期間は、絶食は処置前 6 時間、絶飲は処置前 2 時間とした。全身麻酔前に、全身状態を評価し異常がないことを確認してから開始した。麻酔時のモニターは日本麻酔学会が定める「安全な麻酔のためのモニター指針」に準ずるとともに、麻酔深度モニターである BIS モニター (A2000 BIS™ monitor XP; Aspect Medical Systems Inc., Newton, MA, USA) を使用した。まず上肢より静脈路を確保し、麻薬性鎮痛薬であるレミフェンタニルをシリンジポンプ (Terumo TE-351, Terumo, Tokyo, Japan) を用いて、 $0.25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  で静脈内投与を開始した。レミフェンタニル投与開始 2 分後にプロポフォール  $2 \text{ mg}/\text{kg}$  をシリンジポンプ (Graseby 3500, Graseby Medical 社, Watford, UK) を用いて、 $1200 \text{ mL}/\text{h}$  で静脈内投与した。入眠後調節呼吸に移行し、気道確保に問題がないことを確認した後に、非脱分極性筋弛緩薬であるロクロニウム  $0.6 \text{ mg}/\text{kg}$  を静脈内投与し、十分な筋弛緩状態が得られた時点で気管挿管を行った。BIS 値が 60 を上回った時点で吸入麻酔薬のセボフルランを 1.5-3% で開始し、BIS 値が 60 未満となるように維持した。麻酔導入後、採血のための静脈路を、麻酔用静脈路を確保した上肢とは反対の上肢より確保した。気管挿管後はセボフルランおよびレミフェンタニルで麻酔を維持した。セボフルランの吸入濃度、レミフェンタニルの投与速度はともに必要に応じて適宜調整した。麻酔維持法には特に制約は設けなかった。処置終了後、直ちにセボフルラン、レミフェンタニルの投与を中止し、また筋弛緩作用の拮抗のため、スガマデクスナトリウム  $2 \text{ mg}/\text{kg}$  を静脈内

投与した。十分な自発呼吸の出現、自然開眼、及び咳反射が得られた時点で抜管を行った。麻酔の覚醒に関して特に制約は設けなかった。

プロポフォール濃度を測定するための静脈血の採血は、プロポフォールのボラス投与が終了した時点から 5 分後、10 分後、15 分後、及び 20 分後に行い、5 mL 採取した。採取後すぐに血清を分離し、-80 °C で凍結した。そして、タンパク質非結合型の遊離プロポフォール濃度は、プロポフォールの投与 5 分後に採取した血液から得た血清を用いて測定した。

#### 評価項目

プロポフォールによる麻酔管理におけ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、セボフルランの投与前の BIS 値の最低値、BIS 値が 60 を超えるまでの時間を測定した。これに加えて、単剤内服群と多剤内服群の患者の VPA の血中濃度は、LSI Medience 社 (Tokyo, Japan) に測定を依頼した。臨床データとして、血清中のアスパラギン酸アミノ基転移酵素 (aspartate transaminase, 以下 AST)、アラニンアミノ基転移酵素 (alanine transaminase, 以下 ALT)、 $\gamma$  グルタミルトランスぺプチダーゼ ( $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, 以下  $\gamma$ GT)、総タンパク (total protein, 以下 TP)、アルブミン (albumin, 以下 Alb) を、手術前の血液検査の結果から得た。また AST、ALT、 $\gamma$ GT のいずれかに異常値を示した患者を、肝障害の疑いありとした。臨床データの基準値は、日本臨床検査標準協議会の定めた共用基準範囲<sup>10)</sup>を参考にした。

## プロポフォールの血中濃度の測定方法

プロポフォールの総血中濃度、遊離型濃度の測定は、我々の以前の研究<sup>8)</sup>と同様に行った。血清は、血液サンプルを1,400 Gで10分間遠心分離することによって得た。遊離プロポフォール濃度を測定するために、遠心分離フィルター (Centrifree®; Merck Milipore, Bedford, VA, USA) を用いて血清サンプルを2,000 Gで30分間遠心分離し、タンパク質非含有の血清を抽出した。また内部標準物質としてチモール (Nacalai Tesque, Inc., Kyoto, Japan)、0.1Mリン酸二水素カリウム (Merck KGaA, Darmstadt, Germany)、ヘプタン溶液 (Sigma-Aldrich, Co., St. Louis, MO, USA) を、それぞれのサンプル血清に加えた。得られた混合物を13,000 Gで20分間遠心分離した後、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) システム (Shimadzu Co., Tokyo, Japan) を用いてプロポフォール濃度を測定した。プロポフォールと内部標準物質のピーク値の比率と、それぞれの血中プロポフォール濃度から、標準曲線を作成した。標準曲線は、総プロポフォール濃度 (0.156, 0.312, 0.625, 1.25, and 2.5  $\mu\text{g/mL}$ ) と遊離プロポフォール濃度 (0.005, 0.001, 0.02, and 0.04  $\mu\text{g/mL}$ )、それぞれの濃度に対応したものを作成した。

## 統計方法

連続変数は、Tukey's multiple comparisons test で one-way analysis of variance (ANOVA) によって分析された。分類変数は、カイ二乗検定または

Fisher's exact test を使って分析された。すべての統計分析は、GraphPad Prism®統計ソフトウェア (GraphPad Prism, ver. 8; GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA) を使用し、 $P < 0.05$  を統計学的な有意差ありとした。結果は、平均値±標準偏差で表記した。

## 結 果

対照群、単剤内服群、及び多剤内服群患者はそれぞれ12、10、及び11人だった。それぞれの群の患者背景及び臨床データについては表1に示した。各群間において、性差、年齢、身長、体重、BMIについて有意差は認められなかった。また肝障害の疑いのある患者の数について有意差は認められず、TP、Albについても有意差はなかった。しかし単剤内服群と多剤内服群では対照群と比較して、知的障害の患者を多く含んでいた。表2に、単剤内服群と多剤内服群における内服薬の詳細を示した。カルバマゼピンとフェニトインはVPAに最も多く追加された抗てんかん薬であった。そして多剤内服群では、VPAを含む2-3種類の薬物を使用している患者が多かった。VPAの血中濃度については、単剤内服群と多剤内服群との間に有意差は認められなかった。

表 1

表 2

プロポフォール投与 5 分後、10 分後、15 分後、及び 20 分後の血中の総プロポフォール濃度と、投与 5 分後の遊離プロポフォール濃度を図 1 に示した。各

図 1



時間において、各群間で総プロポフォール濃度に有意な差は認められなかった。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、有意差はなかった。以上の結果から、VPAの内服はプロポフォールの単回投与後の薬物動態には直接作用しないことが示された。

BISに関して、プロポフォールの投与前のBIS値は、各群間で有意差はなかった(対照群:  $97.8 \pm 0.5$ , 単剤内服群:  $96.8 \pm 2.6$ , 多剤内服群:  $94.5 \pm 5.8$ )。しかし、セボフルランの投与開始前のBIS値の最低値については、多剤内服群は対照群と比較して有意に低かった(対照群:  $38.9 \pm 12.8$ , 単剤内服群:  $38.4 \pm 14.1$ , 多剤内服群:  $25.8 \pm 7.5$ )。さらに、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、多剤内服群は有意に長かった(対照群:  $4.4 \pm 1.4$ 分, 単剤内服群:  $5.4 \pm 2.5$ 分, 多剤内服群:  $10.9 \pm 6.6$ 分) (図2)。以上の結果から、VPAを含む多剤併用が、プロポフォールの麻酔効果を増強したことが示された。

図2

## 考 察

本研究において、プロポフォールの薬物動態に対するVPA内服の影響を調べるために、VPAを内服していない患者、VPAのみを内服している患者、VPAを含む多

剤を内服している患者へのプロポフォールの単回投与後の総プロポフォール濃度、遊離プロポフォール濃度、及びBIS値について比較した。その結果、総プロポフォール濃度と遊離プロポフォール濃度において、3群間で有意な差は認められず、VPAによるプロポフォールの薬物動態学的な影響はみられなかった。しかし、多剤内服群において、BIS値は有意に低く、BIS値を60未満に維持する時間が有意に長くなったことから、麻酔効果が増強されることが分かった。

VPAとプロポフォールの検討すべき薬物相互作用は、VPAが血清タンパクと結合しているプロポフォールと置き換わることで、タンパク非結合型の遊離プロポフォールの濃度が上昇するということである。そして遊離プロポフォールは例えばGABA<sub>A</sub>受容体のような目標タンパク質への結合部位を持つために、遊離プロポフォール濃度が重要とされている。これに関して、以前の我々の*in vitro*の研究では、VPAは血清タンパクのプロポフォールへの結合に影響し、血清中の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を示している<sup>8)</sup>。しかし、これらは低Alb値 (2.5 g/dL) とVPA濃度 > 100 μg/mLで得られた結果である。本研究では、VPA濃度は単剤内服群では64.0 ± 21.4 μg/mL、多剤内服群では58.0 ± 15.3 μg/mLであり、どちらの群においてもVPA濃度は100 μg/mL未満であった。その上、すべての群において血清Alb値は4.0 g/dL以上であった。それゆえに、VPA濃度とAlb値は我々の以前の*in vitro*の研究<sup>8)</sup>の条件とは異なっており、VPA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る。しかし、遊離プロポフォール濃度は、有意な差はないものの、多剤内服群において他の群よりも高い傾向があった。カルバマゼピンのタンパク結

合率は75%<sup>11)</sup>、フェニトインは90%以下<sup>12)</sup>、リスペリドンは90%<sup>13)</sup>であり、これらの薬物はVPAとともに投与された主な薬物であり、またタンパク結合率は高く、そしてそれらは今回の研究においてプロポフォールとのタンパク結合に影響を与えた可能性があったものと考えられる。

一方で、抗てんかん薬がシトクロムP450 (cytochrome P450, 以下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。ほとんどの抗てんかん薬はCYPの活性を誘導するが、VPAがCYP2C9、CYP2C19、CYP3A4の活性を阻害することは証明されてきた<sup>11)</sup>。VPAは薬物代謝を阻害する可能性があり、結果的に投与された薬物濃度を上昇させるという相互作用が生じる。投与されたプロポフォールの90%は肝臓にて代謝され、そしてその代謝産物は尿中に排泄される。第一相 (ヒドロキシル化) と第二相 (グルクロン酸抱合) はプロポフォールの代謝に関係している。CYP2B6と、影響はやや劣るがCYP2C9とがプロポフォールの1, 4-キノール代謝産物へのヒドロキシル化を引き起こす一方で、プロポフォールの70%がウリジン二リン酸塩にUDP-グルクロン酸転移酵素 (UDP-glucuronosyl transferase, 以下UGT) 1A9によってグルクロン酸抱合体へと変換される<sup>14)</sup>。 *in vitro*の研究によると、VPAはCYP2C9とUGT1A9を阻害することが示されており<sup>15, 16)</sup>、このことからVPAはプロポフォールの代謝を阻害し、そして血中のプロポフォール濃度を上昇させるという仮説が立てられる。しかし、VPAのCYP2C9への阻害は弱く<sup>9)</sup>、またVPAによるUGT1A9の阻害は高いVPA濃度においてのみ起こりうることを示されてきた<sup>16)</sup>。それゆえに、今回の結果に示されるように、VPAは臨床濃度においては、プロポフォールの血中濃度

に影響は与えないのかもしれない。加えて、本研究では、単剤内服群と多剤内服群において総プロポフォール濃度に差がなかったことから、VPA以外の抗てんかん薬等についてもプロポフォール濃度に影響を与えないことが示唆された。

プロポフォールと VPA の薬物相互作用の基礎をなすかもしれないもう一つの考えられるメカニズムは、中枢神経系におけるプロポフォールの活性部位への相乗的な影響である。プロポフォールの催眠作用は、GABA<sub>A</sub>受容体のβサブユニットへのプロポフォールの結合によってクロライドイオンの流入が増加することを通して成立する<sup>17)</sup>。VPAはコハク酸セミアルデヒドデヒドロゲナーゼとGABAトランスアミナーゼを阻害し、その結果、GABAの脳内濃度が上昇する<sup>18)</sup>。これが、プロポフォールとVPAとの相乗作用を引き起こす可能性がある。本研究では、対照群と単剤内服群間において、BIS値やBIS値が60未満であった時間については差がなかった。つまり、麻酔効果に差はなかった。これは、VPAの単剤治療におけるプロポフォールの併用によって相乗作用が引き起こされなかったことを示している。しかし、多剤内服群においてBIS値は有意に低く、そしてBIS値は60未満に有意に長く維持された。これは多剤内服がプロポフォールの麻酔効果を増強したことを意味する。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、抗精神病薬、抗うつ薬が併用薬として使われていた(表2)。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、GABA<sub>A</sub>受容体などであり<sup>19)</sup>、そして、これらの薬物はこれらの受容体を通して異常なニューロン興奮を阻害する。このように、これらの影響がプロポフォールの麻酔効果を増強する可能性が推測される。さ

らに、抗精神病薬の作用の主要なメカニズムのひとつに、ドーパミン D2 受容体の拮抗作用がある。ドロペリドール（ドーパミン D2 受容体拮抗薬）がセボフルランによる麻酔を増強することが最近の研究<sup>20)</sup>で示されたように、いくつかの抗精神病薬（D2 受容体に拮抗的な作用をもつ）は麻酔薬の効果を増強する。本研究では、末梢における 3 群間でのプロポフォールの総濃度と遊離濃度において差がなかった。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。以前の研究<sup>3)</sup>においては、単剤内服群においても多剤内服群においても、対照群と比較してプロポフォールの必要量は有意に少なく、また単剤内服群と多剤内服群とでプロポフォールの必要量に有意な差がなかったが、本研究では多剤内服群でのみプロポフォールの必要量が有意に減少したことが示された。このような違いが生じた理由を考えるにあたり注目しておきたいのは、以前の研究<sup>3)</sup>においては、静脈内鎮静法として鎮静薬であるミダゾラムをプロポフォールと併用しており、このミダゾラムは GABA 受容体に作用することで、中枢神経抑制作用を発現するというものである。つまり、静脈内鎮静にミダゾラムを使用したことで、単剤治療であっても抗てんかん薬の多剤治療と似た作用が発現した可能性があった。また以前の当科での研究によれば、ミダゾラムの静脈内投与量が全身麻酔からの覚醒時間を決定する独立した因子であることを示唆している<sup>21)</sup>。このように、複数の中枢神経系の抑制薬が全身麻酔や静脈内鎮静での麻酔効果へ影響を与えた可能性がある。

本研究では、言及されるべきいくつかの限界がある。第一に、てんかんの BIS

値に与える影響である。BIS は脳波記録法に由来し、麻酔薬の催眠要素を測定するのに有用であるが、BIS 値を計算する方法は未だ公表されていない。てんかんは、脳波の変化を明らかに誘発する。しかし、てんかん患者に見られる異常な BIS 値についての報告はほとんどない。加えて、発作の間の BIS 値の上昇<sup>22, 23)</sup>や低下<sup>24-26)</sup>についての報告はされているが、発作の間の BIS 値の変化については未だ不明である。本研究では、ほとんどの患者はてんかんのコントロールは良好であったが、一部の患者は定期的に小発作を起こしていた。これにもかかわらず、3 群間で全身麻酔の導入の前に見られる BIS 値の違いはなく、そして以前の研究<sup>24, 25)</sup>においててんかん発作の間に報告されたような BIS 値の急激な変化は、本研究ではみられなかった。したがって、本研究ではてんかん自体が BIS 値に直接影響を及ぼさなかったと考えられる。第二の限界は、BIS 値における知的障害の影響である。知的障害を持つ患者は、知的障害のない患者よりも、全身麻酔中の BIS 値は有意に低かったことが報告されており、そしてまた知的障害をもつ患者は知的障害のない患者と比較し麻酔からの覚醒により長い時間がかかったことも報告されている<sup>27)</sup>。本研究では、知的障害をもつ患者は、対照群では 4 人 (33%)、単剤内服群では 8 人 (80%)、多剤内服群では 11 人 (100%) であった。すなわち、対照群と比較して単剤内服群と多剤内服群ではより多くの知的障害患者を有していたこととなる。この偏りが今回の結果に影響した可能性がある。しかし、知的障害患者の割合について単剤内服群と多剤内服群との間に有意差がなかったにもかかわらず、BIS 値は多剤内服群でのみ有意に差があったため、複数の中枢神経抑制薬の使用が BIS 値に影響を及ぼしたと考えら

れる。

結論として、我々の以前の研究に基づいて、本研究では VPA 治療が全身麻酔時のプロポフォールの薬物動態を変化させ、その影響を増強すると仮定し検証したが、VPA による治療がプロポフォールの薬物動態に影響しないという知見が得られた。一方、VPA を含む多剤による治療、すなわち VPA と他の抗てんかん薬との併用によって、プロポフォールの麻酔効果は増強された。抗てんかん薬の中枢神経抑制薬を使用することが、中枢神経系でのプロポフォールの効果部位での相乗作用によって、プロポフォールの麻酔効果を高める可能性が、本研究により示唆された。よって、抗てんかん薬の多剤併用を受けている患者に対して、プロポフォールの投与は慎重にする必要があると考えられた。

#### 利益相反に対する声明

この研究に関して利益相反はない。

#### 謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究を行う機会を与えて頂き、御指導、御校閲を賜りました岡山大学大学院医歯薬学総合研究科歯科麻酔・特別支援歯学分野の宮脇卓也教授に心より感謝の意を表します。また、本研究の実施に際し、終始懇切なる御指導と御教授を頂きました岡山大学病院歯科麻酔科の樋口仁講師、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科歯科麻酔・特別支援歯学分野の丸濱美菜子先

生、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科薬効解析学分野の建部泰尚先生に深く感謝致します。最後に、本研究を行うにあたり、貴重な御助言を頂きました岡山大学大学院医歯薬学総合研究科歯科麻酔・特別支援歯学分野の諸先生方に深く御礼を申し上げます。

## 文 献

- 1) Robertson, J., Hatton, C., Emerson, E. and Baines, S.: Prevalence of epilepsy among people with intellectual disabilities: A systematic review. *Seizure*, **29**, 46-62, 2015.
- 2) Perucca, E.: Pharmacological and Therapeutic Properties of Valproate. *CNS Drugs*, **16**, 695-714. 2002.
- 3) Ishii, M., Higuchi, H., Maeda, S., Tomoyasu, Y., Egusa, M. and Miyawaki, T.: 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. *Epilepsia*, **53**, e13-e16, 2012.
- 4) Hızlı Sayar, G., Eryılmaz, G., Semieoğlu, S., Ozten, E. and Göğcegöz Gül, I.: Influence of valproate on the required dose of propofol for



anesthesia during electroconvulsive therapy of bipolar affective disorder patients. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, **10**, 433-8. 2014.

5) Leslie, K. and Crankshaw, D.P.: Potency of propofol for loss of consciousness after a single dose. *Br. J. Anaesth.*, **64**, 734-6, 1990.

6) Gin, T., Yau, G., Jong, W., Tan, P., Leung, R.K. and Chan, K.: Disposition of propofol at caesarean section and in the postpartum period. *Br. J. Anaesth.*, **67**, 49-53, 1991.

7) Kwong, T.C.: Free drug measurements: methodology and clinical significance. *Clin. Chim. Acta*, **151**, 193-216, 1985.

8) Ishii-Maruhama, M., Higuchi, H., Nakanou, M., Honda-Wakasugi, Y., Yabuki-Kawase, A., Maeda, S. and Miyawaki, T.: In vitro changes in the proportion of protein-unbound-free propofol induced by valproate. *J. Anesth.*, **32**, 688-93, 2018.

9) Yap, K.Y., Chui, W.K. and Chan, A.: Drug Interactions between Chemotherapeutic Regimens and Antiepileptics. *Clin. Ther.*, **30**, 1385-407, 2008.

10) Ichihara, K., Yamamoto, Y., Hotta, T., Hosogaya, S., Miyachi, H., Itoh, Y., Ishibashi, M. and Kang D.: Collaborative derivation of reference

intervals for major clinical laboratory tests in japan. *Ann. Clin. Biochem.*, **53**, 347-56, 2016.

11) Patsalos, P.N., Fröscher, W., Pisani, F. and van Rijn, C.M.: The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia*, **43**, 365-85, 2002.

12) Brunton, L.L., Hilal-Dandan, R. and Knollmann, B.C.: The Pharmacological Basis of Therapeutics. *Goodman & Gilman's*. 13th edition, McGraw-Hill Education, New York, 309-313, 2018.

13) Mannens, G., Meuldermans, W., Snoeck, E. and Heykants J.: Plasma protein binding of risperidone and its distribution in blood. *Psychopharmacology (Berl.)*, **114**, 566-72, 1994.

14) Smits, A., Annaert, P. and Allegaert, K.: Biomarkers of propofol metabolism in neonates: the quest beyond ontogeny. *Biomark. Med.*, **11**, 933-6, 2017.

15) Wen, X., Wang, J-S., Kivistö, K.T., Neuvonen, P.J. and Backman, J.T.: In vitro evaluation of valproic acid as an inhibitor of human cytochrome P450 isoforms: preferential inhibition of cytochrome P450 2C9 (CYP2C9). *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **52**, 547-53, 2001.

- 16) Ethell, B. T., Anderson, G. D. and Burchell, B. : The effect of valproic acid on drug and steroid glucuronidation by expressed human UDP-glucuronosyltransferases. *Biochem. Pharmacol.*, **65**, 1441-9, 2003.
- 17) Miller, R.D., Cohen, N.H., Eriksson, L.I., Fleisher, L.A., Wiener-Kronish, J.P. and Young, W.L. : *Miller's Anesthesia*. 8th Edition, Saunders, an imprint of Elsevier Inc., Philadelphia, 825, 2015.
- 18) Johannessen, C.U. and Johannessen, S.I. : Valproate: past, present, and future. *CNS Drug Rev.*, **9**, 199-216, 2003.
- 19) Rosati, A., De Masi, S. and Guerrini, R. : Antiepileptic Drug Treatment in Children with Epilepsy. *CNS Drugs*, **29**, 847-63, 2015.
- 20) Araki, R., Hayashi, K. and Sawa, T. : Dopamine D2-receptor Antagonist Droperidol Deepens Sevoflurane Anesthesia. *Anesthesiology*, **128**, 754-63, 2018.
- 21) Maeda, S., Tomoyasu, Y., Higuchi, H., Mori, T., Egusa, M. and Miyawaki, T. : Midazolam is associated with delay in recovery and agitation after ambulatory general anesthesia for dental treatment in patients with disabilities: a retrospective cohort study. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, **70**, 1315-20, 2012.

- 22) Kaisti, K.K., Jääskeläinen, S.K., Rinne, J.O., Metsähonkala, L. and Scheinin, H. : Epileptiform Discharges during 2 MAC Sevoflurane Anesthesia in Two Healthy Volunteers. *Anesthesiology*, **91**, 1952-5 1999.
- 23) Smith, M., Dobbs, P. and Eapen, G. : Abnormal bispectral index values associated with the presence of periodic lateralized epileptiform discharges. *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, **27**, 73-4, 2015.
- 24) Chinzei, M., Sawamura, S., Hayashida, M., Kitamura, T. and Tamai, H, Hanaoka K. : Change in bispectral index during epileptiform electrical activity under sevoflurane anesthesia in a patient with epilepsy. *Anesth. Analg.*, **98**, 1734-6, 2004.
- 25) Bousselmi, R., Lebbi, A. and Ferjani, M. : Bispectral index changes during generalised tonic-clonic seizures. *Anaesthesia*, **68**, 1084, 2013.
- 26) Kim, H. and Kim, S.Y. : Pitfall of bispectral index during intraoperative seizure -a case report-. *Korean J. Anesthesiol.*, **65**, 449-52, 2013.
- 27) Higuchi, H., Maeda, S., Ishii-Maruhama, M., Honda-Wakasugi, Y., Yabuki-Kawase, A. and Miyawaki, T. : Intellectual disability is a risk factor for delayed emergence from total intravenous anaesthesia. *J. Intellect. Disabil. Res.*, **62**, 217-24, 2018.

表題脚注

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

機能再生・再建科学専攻

口腔・顎・顔面機能再生制御学講座

歯科麻酔・特別支援歯学分野

(指導：宮脇卓也教授)

表1 患者背景及び臨床データ

	対照群	単剤内服群	多剤内服群	P 値
<b>患者背景</b>				
性別 (男/女)	8 / 4	4 / 6	9 / 2	0.13
年齢 (歳)	29.5 ± 6.5	30.2 ± 10.5	28.5 ± 9.1	0.90
身長 (cm)	163.0 ± 8.8	157.4 ± 7.9	164.7 ± 14.1	0.28
体重 (kg)	56.7 ± 14.0	57.2 ± 19.6	61.3 ± 16.1	0.78
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.1 ± 3.9	22.9 ± 6.8	22.2 ± 3.3	0.69
知的障害 (Yes/No) (n)	4 / 8	8 / 2*	11 / 0**	
<b>臨床データ</b>				
肝障害の疑い (Yes/No) (n)	2/10	2/8	3/8	
TP (g/dL)	7.47 ± 0.51	7.21 ± 0.48	7.16 ± 0.56	0.33
Alb (g/dL)	4.63 ± 0.23	4.37 ± 0.25	4.35 ± 0.45	0.075

データは平均値±標準偏差で示した

\*: P<0.05 (vs.対照群, Fisher's exact test)

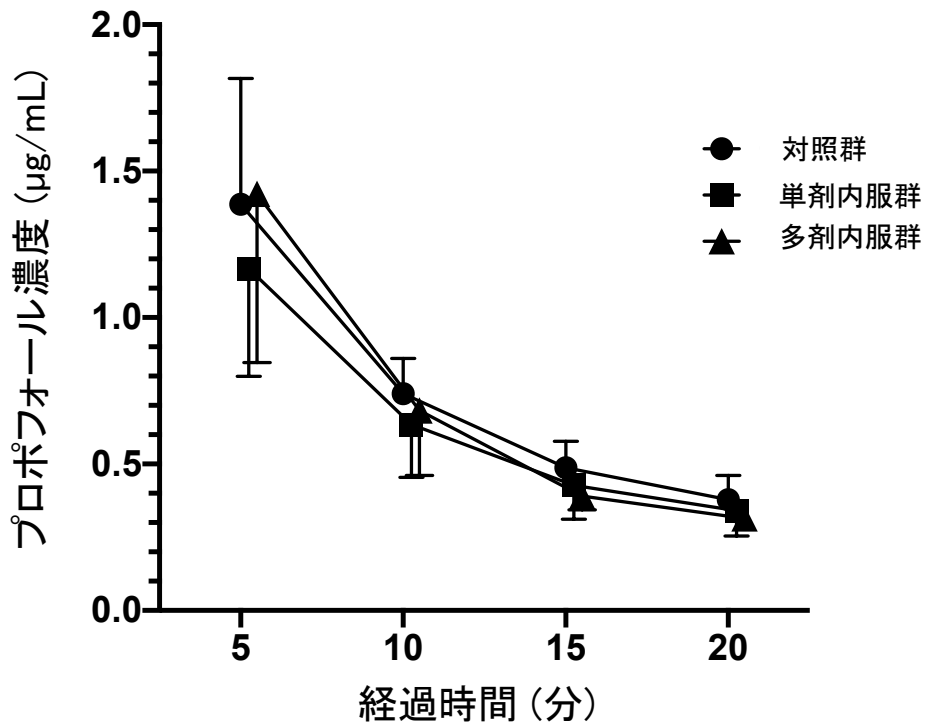
\*\* : P<0.01 (vs.対照群, Fisher's exact test)

BMI: Body mass index

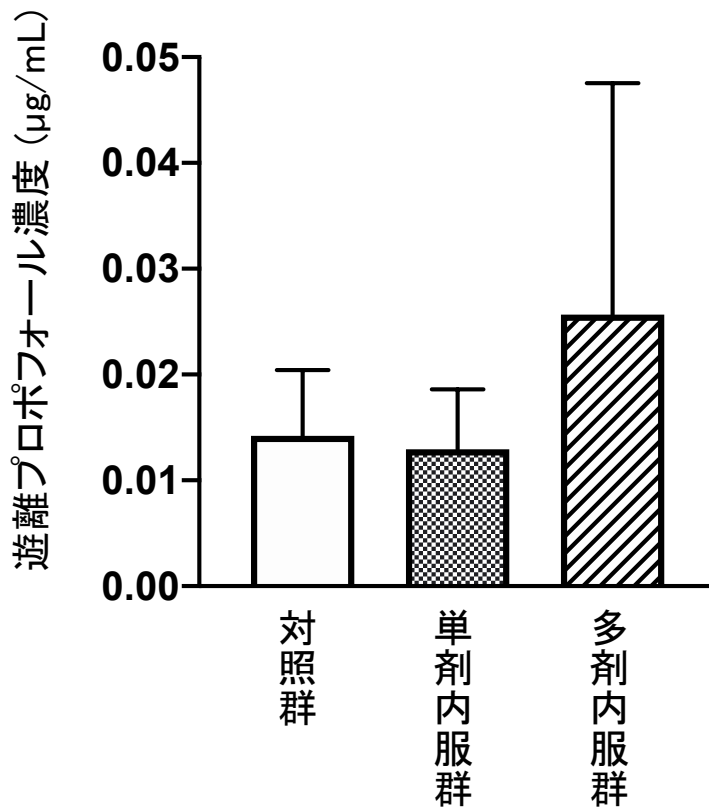
表2 単剤内服群と多剤内服群における内服薬

	単剤内服群	多剤内服群
<b>内服薬の数</b>		
1	10 [100]	
2	-	5 [45]
3	-	4 [36]
4	-	1 [9]
7	-	1 [9]
<b>抗てんかん薬</b>		
バルプロ酸	10 [100]	11 [100]
バルプロ酸の血中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	64.0 $\pm$ 21.4	58.0 $\pm$ 15.3
カルバマゼピン	-	4 [36]
フェニトイン	-	3 [27]
フェノバルビタール	-	1 [9]
クロバザム	-	1 [9]
クロナゼパム	-	1 [9]
レベチラセタム	-	1 [9]
ゾニサミド	-	1 [9]
<b>抗精神病薬</b>		
リスペリドン	-	2 [18]
クエチアピン	-	1 [9]
ビペリデン	-	1 [9]
ピモジド	-	1 [9]
パリペリドン	-	1 [9]
ハロペリドール	-	1 [9]
アリピプラゾール	-	1 [9]
<b>抗うつ薬</b>		
エチゾラム	-	1 [9]
フルボキサミン	-	1 [9]

データは絶対値[%]又は平均値 $\pm$ 標準偏差で示した

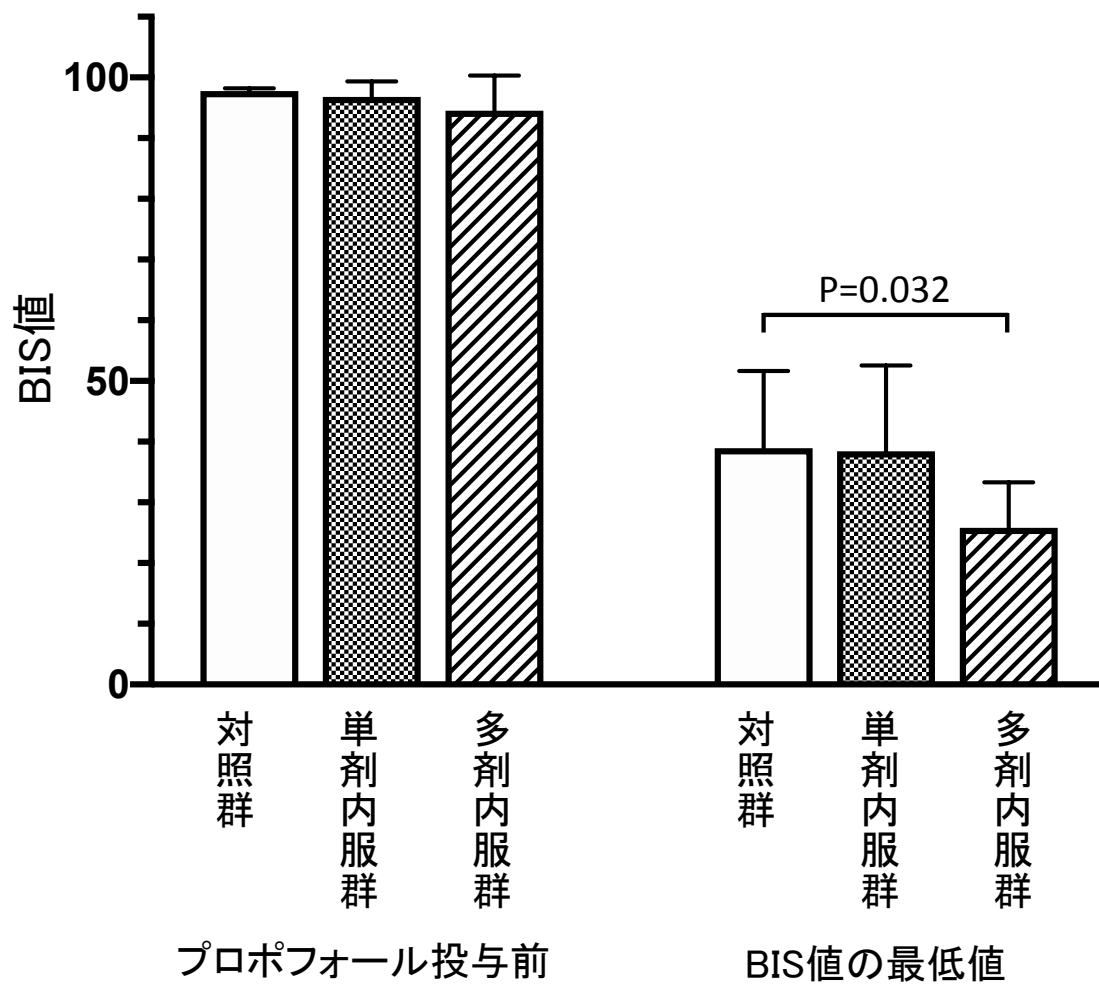


a. プロポフォール投与後の血中の総プロポフォール濃度

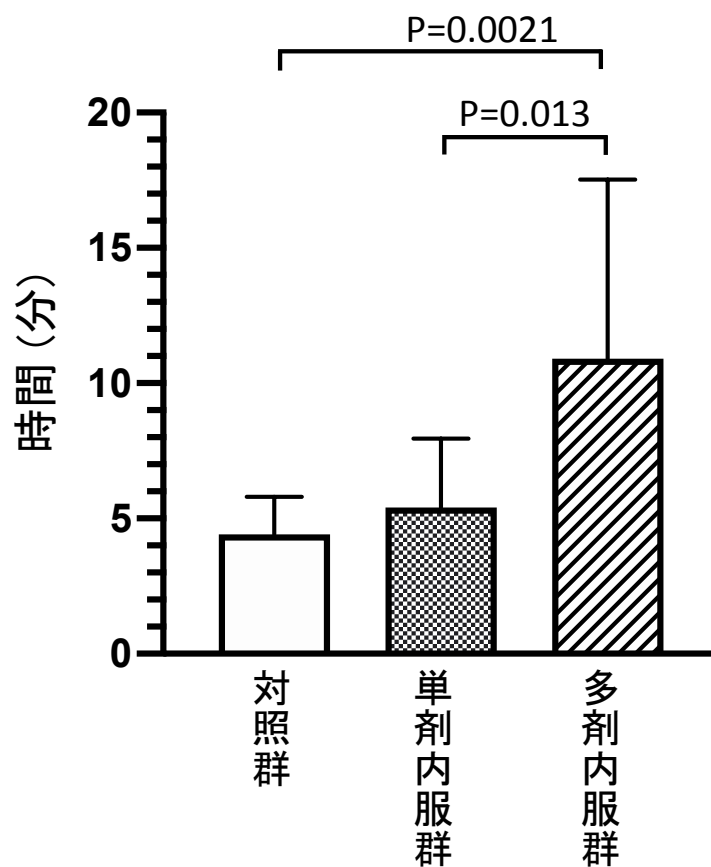


b. プロポフォール投与5分後の血中の遊離プロポフォール濃度





a. プロポフォール投与前のBIS値、セボフルラン投与前のBIS値の最低値



b. BIS値が60を超えるまでの時間