

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

小林 由紀

専攻分野：麻酔学

コース：

指導教授：舘田 武志

主論文の題目：

Effects of Genetic Polymorphism of CYP2B6 and UGT1A9 and Sex Differences on Pharmacokinetics of Propofol

(CYP2B6 と UGT1A9 の遺伝子多型と性差がプロポフォールの血中薬物動態に与える影響)

共著者：Makito Yokozuka, Hidetoshi Miyakawa, Minoru Watanabe, Toshio Kumai, Takeshi Tateda

緒言

プロポフォールの血中薬物動態に影響及ぼす因子として、代謝酵素の遺伝子多型、性、年齢、感受性などが知られている。我々の先行研究で、プロポフォールの主要代謝酵素であるヒト肝チトクロム P450 2B6 (CYP2B6) と UDP-glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9) の遺伝子多型と覚醒時間や年齢の間に有意差を認めなかった。今回、我々は CYP2B6 と UGT1A9 の遺伝子多型と性差がプロポフォールの血中薬物動態に及ぼす影響について検討した。

方法・対象

2009年6月から2011年5月までの間に、全静脈麻酔による呼吸器

外科手術を受けた 94 名(男性 51 名、女性 43 名)を対象とした。プロポフォールは体重を基にした時間当たりの投与量を設定し、bispectral index 40~60 を目標に麻酔を維持した。これらの患者に対し、プロポフォール投与終了直後と投与終了 5、10、20、30、60 分後に採血を行った。CYP2B6 の遺伝子多型は polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism により、UGT1A9 の遺伝子多型は direct sequence 法により判定を行い、CYP2B6 G516T 変異と UGT1A9 I399C>T 変異を野生型ホモ接合体、変異型ヘテロ接合体、変異型ホモ接合体の 3 群に分類し、その頻度を検出した。血中プロポフォール濃度は高速液体クロマトグラフィ法で測定し、血中薬物動態として分布半減期($t_{1/2\alpha}$)、消失半減期($t_{1/2\beta}$)、投与終了 60 分後までの血中濃度曲線下面積(AUC_{0-60})を解析した。

なお本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会（承認番号第 1529 号）の承認を得たものである。統計は、 χ^2 検定、Mann-Whitney 検定、Kruskal-Wallis 検定、重回帰分析を用い、 $p<0.05$ を統計学的有意とした。

結果

1. 遺伝子多型と血中薬物動態

CYP2B6 G516T 変異のアレル頻度は 23%、UGT1A9 I399C>T 変異のアレル頻度は 62%であった。CYP2B6 と UGT1A9 のいずれの遺伝子多型においても、 $t_{1/2\alpha}$ 、 $t_{1/2\beta}$ 、 AUC_{0-60} における有意差は認められなかった。しかし、プロポフォール投与終了直後の血中プロポフォール濃度(C_0)は、CYP2B6 G516T 変異のうち G/G (1.5 μ g/mL) や G/T (1.1 μ g/mL) に比較し T/T (1.9 μ g/mL)は高値を示した($P=0.025$)。

2. 性差と血中薬物動態

C_0 と、投与中止後の血中プロポフォール濃度の低下率では、いずれも男性($C_0=1.4 \mu$ g/mL, 低下率 60%)に比較し女性($C_0=1.7 \mu$ g/mL, 低下率 67%)で高値を示し、有意差を認めた($P=0.015, 0.024$)。

考察

本研究における CYP2B6 と UGT1A9 のアレル頻度は従来の報告と一致した。しかし、覚醒時間と遺伝子多型の間には有意差が認められなかったことより、遺伝子多型が覚醒時間に及ぼす影響は少ないことが考えられた。

UGT1A9 においては、遺伝子多型による血中薬物動態に有意差を認めなかったことより、UGT1A9 の遺伝子多型が血中薬物動態に与える影響は少ないと考えられた。しかし CYP2B6 においては、 C_0 で遺伝子多型による有意差が認められたことより、CYP2B6 の遺伝子多型が血中薬物動態に影響している可能性が考えられた。

本研究では $t_{1/2\alpha}$ 、 $t_{1/2\beta}$ と AUC_{0-60} において、CYP2B6 および UGT1A9 のいずれの遺伝子多型にも有意差は認められなかった。プロポフォールの代謝は、代謝酵素よりも肝血流に依存するとされており、プロポフォールの薬物動態には遺伝子多型より肝クリアランスの影響が大きいことが原因と考えられた。

本研究では、男性に比較し女性において C_0 とプロポフォールの消失率が高値を示し有意差を認めた。また、重回帰分析により、 C_0 に与える因子は、年齢、BMI、投与量、遺伝子多型ではなく、性差であることが示された。よって、女性は男性に比較し代謝が速く、女性が男性と同程度の麻酔深度を維持するためには、血中プロポフォール濃度を高めに維持する必要があることが示された。

結論

プロポフォールの血中薬物動態において、UGT1A9 の遺伝子多型による血中薬物動態に差が認められなかったが、CYP2B6 の血中薬物動態では C_0 で高値を示したことから、遺伝子多型が血中薬物動態に影響を与える可能性が示唆された。また、プロポフォールの血中薬物動態に性差が関与する可能性が示唆された。

