

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

宮川 秀俊

専攻分野：麻酔学

コース：

指導教授：井上 莊一郎

主論文の題目：

プロポフォール投与後の予測血中濃度と実測血中濃度の差における
CYP2B6 と UGT1A9 の遺伝子多型の影響

共著者：

舘田 武志、小林 由紀、横塚 牧人、熊井 俊夫、井上 莊一郎

緒言

プロポフォールによる全静脈麻酔では、予測された血中濃度を目標にした目標調節投与法(target controlled infusion: TCI)で麻酔管理を行うことがある。TCI ではさまざまな薬物動態モデルが用いられるが、予測値と実測値にはばらつき(偏位)が生じる。薬物動態モデルにおいて偏位が生じる要因として年齢、性差、肥満などが関与すると報告されている。我々は先行研究でプロポフォールの効果の個人差の要因として、主要代謝酵素であるチトクロム P450 2B6 (CYP2B6)と UDP-glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9)の遺伝子多型の関与を報告した。今回は

遺伝子多型が薬物動態モデルによる予測値と実測値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月にプロポフォールによる全静脈麻酔にて呼吸器外科手術を受けた89名(男性48名、女性41名)を対象とした。プロポフォールの投与量は体重を基にして決定した。麻酔深度はbispectral index(BIS)値を指標として40~60を目標に管理した。プロポフォール投与中止後0, 5, 10, 20, 30, 60分に各2mlずつを採血した。CYP2B6の遺伝子多型はPCR-RELF法で、UGT1A9の遺伝子多型はダイレクトシーケンス法で判定した。遺伝子多型頻度の高いCYP2B6 G516T変異とUGT1A9 I39C>T変異を、遺伝子多型により野生型ホモ、変異型ヘテロ、変異型ホモの3群に分類し比較した。実測血中濃度は高速液体クロマトグラフィー法で測定した。予測血中濃度は、麻酔記録からMarsh、Schniderの2種類の薬物動態モデルを用いて算出した。それぞれの時点での実測値、予測値から prediction error $[PE(\%) = \{(C_m - C_p) / C_p\} \times 100]$ と median prediction error $\{MDPE = \text{median}(PE_i, i=1 \text{ to } n)\}$ 、median absolute prediction error $\{MDAPE = \text{median}(|PE_i|, i=1 \text{ to } n)\}$ を算出した。また横軸を時間経過に、縦軸を血中濃度としたグラフを作成し、CYP2B6、UGT1A9の遺伝子多型間で実測値と各モデルの予測値を比較した。統計はMann-WhitneyのU検定、Kruskal-Wallis検定、Steel-Dwassを使用し、統計学的有意差はP値が0.05未満とした。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1529号)(UMIN ID: 002009)の承認を得て行われた。CYP2B6とUGT1A9の遺伝子多型の患者背景には有意差はなかった。

結果

実測血中濃度では、CYP2B6 の遺伝子多型間で変異型 T/T の C_0 は高く有意であった($p=0.038$)。 C_5 以後の各測定時の実測値は CYP2B6 および UGT1A9 の遺伝子多型間において有意差はなかった。

予測血中濃度の比較では、Marsh のモデルで UGT1A9 の遺伝子多型間で野生型 C/C の C_{20} は高く有意であった($p=0.035$)。 Schnider のモデルでは各遺伝子多型間のいずれの測定時でも有意差はなかった。

実測血中濃度と予測血中濃度の比較では、投与終了後 0 分の Marsh との MDPE において、CYP2B6 の遺伝子多型間で有意差を認めた。 MDAPE では Marsh、Schnider それぞれのモデルで各遺伝子多型のいずれの測定時でも有意差を認めなかった。いずれの測定時でも実測値が予測値を下回った。

考察

本研究ではプロポフォールの薬物動態モデルを用いて麻酔管理を行うと、各遺伝子多型間で実測値と予測値の偏位に差が生じることが示された。

CYP2B6 についての検討では、Marsh における PE は変異型 T/T の C_0 は有意に低値であった($p=0.042$)。また Schnider においても PE は変異型 T/T の C_0 は低値であった($p=0.055$)。予測値と実測値の偏位に差がある場合、薬物動態モデルによる因子と患者因子の関与が考えられる。Marsh では血中濃度の予測に必要な患者の変数は体重のみであるが、Schnider では体重の他に年齢、性別、身長が予測に必要な変数である。Schnider の方が因子が多い分、モデル自体の偏位は Marsh より少ないことが報告されている。患者因子としては病的肥満や高齢、性別などが差に関与する可能性が報告されている。しかし今回は病的肥満患者は除

外されており、平均年齢も 64 歳と報告より低く、性別も各モデル間に差はなかった。従って、CYP2B6 の遺伝子多型間で C_0 の PE が低値を示したのは、予測値ではなく実測値に認められた有意差を反映したものと考えられた。

UGT1A9 についての検討では、PE の遺伝子多型間の差はいずれの薬物動態モデルでも認められなかった。予測血中濃度では Marsh のモデルで、変異型 C/T の C_{20} が有意に低値であった ($p=0.035$)。Marsh では全ての測定ポイントにおいて変異型 CT の予測値は低下していた。この差は UGT1A9 の患者背景で体重に差がある傾向があったためだと推測された。Schnider のモデルでは予測値の算出に体重以外のパラメータも組み込まれているため、UGT1A9 の患者背景における体重差の傾向に影響されなかった可能性が考えられる。

本研究では Marsh や Schnider のモデルを用いて管理した場合、血中濃度を過大評価する可能性が示唆された。BIS 値を麻酔深度の指標とした場合、レミフェンタニルの併用で BIS 値が低下していた可能性がある。このためプロポフォール投与量が少なくなり実測値が低下していたと考えられる。

本研究では CYP2B6 の変異型 T/T は 4 例と他の遺伝子多型よりも少なかった。詳細な検討には症例数を増やし、予測血中濃度を目標とした麻酔管理下での実測血中濃度との比較を行う必要がある。

本研究では遺伝子多型間で偏位に差がある部分も認められたが、各遺伝子多型の同一群内での個体差も大きく、遺伝子多型間における予測血中濃度と実測血中濃度の差は麻酔管理上大きな影響は与えないと考えられた。