

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

宮川 秀俊

主論文の題目
および

掲載誌・審査委員

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

掲載誌 聖マリアンナ医科大学雑誌 2016; 44: 117-127

主査 中島 貴子

副査 鈴木 真奈絵

副査 飯利 太朗

[論文の要旨・価値]プロポフォールは手動調節投与法（manual controlled infusion: MCI）または目標調節投与法（target controlled infusion: TCI）で麻酔管理が行われているが、後者による予測血中濃度と、実測血中濃度に差が生じることが報告されている。本研究ではプロポフォールの主要薬物代謝酵素であるチトクロム P450 2B6（CYP2B6）と薬物抱合酵素である UDP-glucuronosyltransferase 1A9（UGT1A9）の遺伝子多型が、薬物動態モデルから算出された予測血中濃度(Cp)と実測血中濃度(Cm)の差に与える影響について前向きに検討した。プロポフォールによる全静脈麻酔で管理された 89 名を対象に、投与終了後 0, 5, 10, 20, 30, 60 分に採血を行い CYP2B6 と UGT1A9 の遺伝子多型と Cm を測定した。さらに実際のプロポフォール投与量を薬物動態シミュレーターに入力し、Marsh, Schnider の 2 種の薬物動態モデルで投与終了後の Cp を算出した。各薬物動態モデルにおいて、各遺伝子多型毎の prediction error (PE), median absolute prediction error を比較検討した。Marsh モデルで、投与終了後 0 分において CYP2B6 の遺伝子多型間で PE に有意差を認めたが(p=0.042)、臨床的に許容できると考えられた。また、Cp は Cm よりすべての測定ポイントで高値であり、麻酔深度の評価方法や併用する麻薬により、使用する薬物動態モデルを検討する必要があると考えられた。麻酔の安全性に直接的に関与する因子の確認がなされた、臨床的に価値のある研究結果と考えた。

[審査概要] 平成 29 年 2 月 9 日に主査、副査 2 名、ほか 2 名の陪席者のもとで行われた。20 分間の PC を用いたプレゼンテーションでは、研究の背景、対象と方法、結果、ならびにその解釈がわかりやすく説明された。その後 35 分間の質疑応答が行われた。冒頭で論文中の誤植に対する補足説明が行われた。MCI と TCI の現状での割合や問題点を含めた研究背景、本研究の新規性、研究仮説、研究結果の日常臨床への適用などの質問に対して、論理的かつ真摯に答えていた。今後については、症例数を増やしての検討や、麻薬併用を前提とした薬物動態モデルの提案など、さらなる研究への意欲を語った。

最終試験結果の要旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価]

検体はすでに採取されていたとのことであったが、自らデータの解析、解釈を行い、大学院生として必要な研究能力ならびに専門的知識を十分に獲得したものと判断された。また、当該論文の引用文献の一部を和訳させ、十分な英語読解力を有することを確認した。以上より、研究能力、発表能力、人格等いずれも学位授与に値すると判断された。