

K1-42 UGT1A1 遺伝子多型とイリノテカンの有害事象およびグルクロン酸抱合能に関するゲノム薬理学的検討慶應大¹, 慶應大耳鼻咽喉科², 慶應大内科³, 慶應大薬剤部⁴平沢 晃¹, 赤羽智子¹, 野村弘行¹, 阪埜浩司¹, 津田浩史¹, 齋藤康一郎², 座間 猛³, 後田奈緒美⁴, 谷川原祐介⁴, 進 伸幸¹, 青木大輔¹, 吉村泰典¹

【目的】イリノテカン (CPT) の代謝に関与するグルクロン酸転移酵素である UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) には多くの遺伝子多型が存在し、代謝能の個人差に関与すると考えられている。本研究では同多型とグルクロン酸抱合能の指標である血清総ビリルビン (T-Bil) 値、および CPT 投与による有害事象との関係を探ることを目的とした。【方法】1. 検体使用の同意が得られた 384 例由来リンパ球 DNA を用いてインベーター法およびダイレクトシーケンス法で UGT1A1 *6, *27, *28, *60 の多型頻度を検出した。2. T-Bil 高値 26 例につき同様に多型解析した。3. CPT 投与 20 例を対象に多型と有害事象 (CTCAEv3.0) との関連を検討した。【成績】1. *6, *27, *28, *60 の多型頻度は 29.4% (113 例), 0.8% (3 例), 24.5% (94 例), 42.4% (163 例) であった。2. T-Bil 高値の 88.5% (16 例) で *6, *28, *60 いずれかの多型を有していた。3. 11 例で *6, *28, *60 いずれかの多型を有し、グレード 3 以上の下痢を認めた 3 例全例が *6 または *60 を有し、グレード 3/4 好中球減少症 8 例のうち 5 例で *6 または *60 を有した。【結論】T-Bil 高値例では UGT1A1 多型を有している可能性が高く、生理的なグルクロン酸抱合能低下により CPT の有害事象が高率に起こる可能性があり注意を要する。本邦では *6 が多く本検討において有害事象とも関連していることが判明し、欧米で指摘されている *28 だけでなく *6 も含めた多型診断に基づいた個別化治療法の確立が急務である。

K1-43 羊胎仔胸部大動脈における血管脈波波形解析を用いた低酸素負荷に伴う Augmentation Index の変化に関する研究九州大¹, 大分県立病院²藤田恭之¹, 湯元康夫¹, 佐藤昌司², 月森清巳¹, 和氣徳夫¹

【目的】以前、我々は IUGR 胎児において大動脈脈波波形から算出した Augmentation Index (AIx) 値が変化することを本学会で発表した。本研究では、羊胎仔を用いて、低酸素負荷による大動脈の脈波波形から算出した AIx 値の変化を明らかにすることを目的とした。【方法】妊娠 128~135 日齢の羊 7 頭を用いて、吸入麻酔下に胎仔左心室内に圧カテーテルを留置し、左心室圧波形ならびに、エコートラッキング法を用いた胸部大動脈脈波波形を記録した。脈波波形は心臓からの拍出による上昇分 (D1) と末梢からの反射による上昇分 (D2) から成り、脈波の振幅 (D1+D2) と反射成分 (D2) との比から fetal-AIx 値 (= (D2/D1+D2)) を算出した。母獣に 10% 低酸素ガスを投与し、1) 胎仔動脈血液ガス所見と fetal-AIx 値の変化との関連を検討した。2) 測定時の動脈血酸素分圧と pH を基に測定データを 3 群 (コントロール群, 低酸素群, 低酸素+アシドーシス群) に分け、低酸素, アシドーシスの進行に伴う fetal-AIx 値の変化を検討した。実験にあたっては当施設の倫理委員会の承認を得た。【成績】1) 胎仔動脈血 pH と fetal-AIx 値とは有意な正の相関を認めた。2) 低酸素, アシドーシスの進行に伴う同指標は $28.4 \pm 8.1\%$, $30.2 \pm 12.4\%$, $5.0 \pm 15.8\%$ と一旦上昇した後に低下した ($p < 0.05$)。【結論】羊胎仔において低酸素血症, アシドーシスの進行に伴い大動脈脈波波形から算出した AIx 値が変化したことから、ヒト IUGR 胎児における fetal-AIx 値の変化の一因として胎児の低酸素血症, アシドーシスの存在が考えられた。

K1-44 低酸素性虚血性脳症に対する脳低温療法時の脳酸素摂取率と脳組織生化学的パラメータの検討鹿児島市立病院新生児科¹, 福田病院新生児科², 今給黎総合病院新生児科³徳久琢也¹, 茨 聡¹, 丸山英樹², 丸山有子³, 藤江由夏¹, 松井貴子¹, 前出喜信¹, 北蘭 雅¹, 青山恭子¹

【目的】低酸素性虚血性脳症の児に対する脳低温療法施行時の脳酸素摂取率と、Microdialysis 法を用いて測定した脳内細胞外液レベルの生化学的パラメータの関係を検討したので報告する。【方法】2006 年 9 月以降、低酸素性虚血性脳症にて入院し、脳低温療法を施行した症例で、Microdialysis 法を用いて脳内の生化学的モニタリングが可能であった 9 例を対象とした。Microdialysis 法を用いて、脳組織のグルコース (脳血液環流の指標), 乳酸, ビルビン酸 (嫌気性代謝の指標), グルタミン酸 (興奮性アミノ酸放出の指標), グリセロール (細胞膜破壊の指標) の 5 項目を測定し、入院時の脳酸素摂取率との関係を検討した。本法を導入する際に院内の倫理委員会の承認を得、両親の承諾を得られた患児のみに本法を施行した。【成績】本法を施行したことによる副作用は認められず、安全に施行することができた。1 歳時の神経学的評価において、対象 9 例中、5 例は発達に異常を認めず、4 例は痙性の亢進等によりリハビリテーションが必要であった。BHT 開始前の脳酸素摂取率と BHT 開始時前の生化学的パラメータの関係は、グリセロールのみ負の相関 ($r^2 = 0.53$, $p = 0.02$) を認めた。他のパラメータでは、一定の傾向を認めなかった。脳酸素摂取率とグリセロールの関係においては、脳酸素摂取率の低い症例は、グリセロールは高値を示し、脳酸素摂取率の高い症例は、グリセロールは低い値を示した。【結論】入院時に脳組織のグリセロールが高値を示した場合、脳酸素摂取率も低く、脳神経細胞障害が高度である可能性が示唆された。今後、このような症例に対しては、血管内冷却法等の適応を考慮する必要性が示唆された。