







学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 575 号	氏 名	亀 井 公 恵
審 査 委 員 会 委 員		主査氏名	井原健二 
		副査氏名	石川 敏 理 
		副査氏名	上野 徳 美 
<p>論文題目                  A Predictive Model of Plasma Lamotrigine Levels                  ( 血漿ラモトリギン濃度予測式の作成と妥当性の検討 )</p> <p>論文掲載雑誌名                  Pharmacopsychiatry</p> <p>論文要旨</p> <p>ア. 諸言：ラモトリギンは気分安定薬のひとつであり、双極性障害の中でも特にうつ病エピソードに対する急性効果と予防効果でよく知られている。いくつかの先行研究により、ラモトリギンの治療濃度域が推測されているため、血漿ラモトリギン濃度予測式を作成することが今回の研究の目的である。</p> <p>イ. 研究対象及び方法：ラモトリギンを投与した患者 47 人のデータを使用し、血漿ラモトリギン濃度を従属変数とし、血漿ラモトリギン濃度と有意な相関を有する要因すなわちラモトリギン投与量、BUN、バルプロ酸併用の有無を独立変数として、ステップワイズ法による重回帰分析を行うことによって血漿ラモトリギン濃度予測式を作成した。予測式の妥当性は、別の患者 25 人のデータを使用することで検討した。本研究は、大分大学医学部の倫理委員会の承認を得た。</p> <p>ウ. 結果：ステップワイズ法による重回帰分析で作成された予測式は 2 つあり、予測式 1 は：血漿ラモトリギン濃度 (<math>\mu\text{g/mL}</math>) <math>= 2.308 + 0.019 \times \text{ラモトリギン投与量 (mg/day)}</math> であった (<math>F=18.6</math>, <math>P&lt;0.0001</math>, adjusted <math>R^2=0.28</math>)。予測式 2 は：血漿中ラモトリギン濃度 (<math>\mu\text{g/mL}</math>) <math>= 0.08 + 0.024 \times \text{ラモトリギン投与量 (mg/day)} + 4.088 \times \text{バルプロ酸併用 (無=0, 有=1)}</math> であった (<math>F=26.9</math>, <math>P&lt;0.0001</math>, adjusted <math>R^2=0.54</math>)。adjusted <math>R^2</math> の値から、内的整合性は予測式 2 が優れていることは明らかであった。次に、予測式の妥当性を評価するために、これらの予測式を用いて別の患者群 25 名のラモトリギン投与量を予測し、実際の投与量と比較した。その結果、予測誤差の絶対値の平均は予測式 1 で <math>2.68 \mu\text{g/mL}</math>、予測式 2 で <math>1.89 \mu\text{g/mL}</math> となり、予測式 2 の予測力は予測式 1 のものより有意に優れていた (<math>t=3.26</math>, <math>P=0.003</math>)。</p> <p>エ. 結語：今回の研究から、予測式 2 が推奨された。</p>			

最終試験

の結果の要旨

学力の確認

審査区分 課・論	第575号	氏名	亀井 公恵
審査委員会委員	主査氏名	井原 健二	
	副査氏名	石崎 敏理	
	副査氏名	上野 徳美	
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 精神科臨床で使用されるラモトリギンの使用頻度や副作用について。</li> <li>2. Table1の上から4行目の精神医学的診断（精神科診断）のothers 8 ほどのような集団か。研究対象は双極性障害とうつ病の患者が中心だがothers 8も分析の対象にした理由は。</li> <li>3. 予測モデルの妥当性を比較検討するために、別の研究の25人の患者データに当てはめて検討されているが、この人たちの障害の種類や平均年齢、さらに投与されたラモトリギンの量や血中濃度は同じようなものか。</li> <li>4. ラモトリギンのうつ状態の改善・気分エピソードの予防における作用機序</li> <li>5. ラモトリギンの生体利用率</li> <li>6. ラモトリギンの薬物動態は線形、非線形どちらなのか。</li> <li>7. すべてを1つの傾きの直線にfitさせるのではなく、個人差により複数の傾きの直線が存在することはしないのか。それが個人差を生む条件を見出すきっかけにならないのか。</li> <li>8. 個人で毎回血中薬物濃度は一定なのか。</li> <li>9. ラモトリギンの半減期はどの程度なのか。</li> <li>10. 半減期の短い薬物ほど血中濃度の変動が大きく、測定時期に注意を払う必要があるとさせているが、ラモトリギンは他の気分安定薬に比べて短いのか。</li> <li>11. 半減期が短い薬物の場合、血中濃度のばらつきが大きくなることが知られているが、この論文ではどのタイミングで測定した結果なのか。</li> <li>12. この実験で測定したラモトリギンの血中濃度は遊離型か、非遊離型か。</li> <li>13. データにばらつきがあるが、血中アルブミン量との相関はないのか。</li> <li>14. 本研究で予測式を作成する目的は何か。</li> <li>15. 論文には記載が無いが、研究対象の患者選択基準は何か。後ろ向き研究として患者を選択する場合に、研究者によるバイアスはかかっているか。</li> <li>16. ラモトリギン血中濃度の治療域はどのように策定されたのか。</li> <li>17. 予測式のパラメータにバルプロ酸「投与量」でなく「有無」が選択された理由は何か。</li> </ol> <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。