

図 8 : CYP2C19 遺伝子多型別の血中 Lansoprazole 濃度

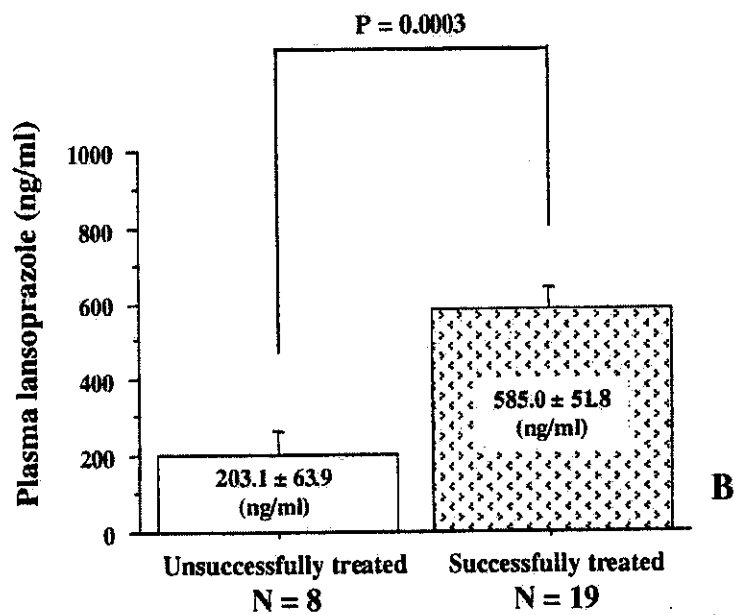


図 9 : GERD 治療群と非治療群の血中 Lansoprazole 濃度

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

遺伝子多型情報の臨床的有用性の検討

分担研究者 渡辺 裕司
浜松医科大学医学部助教授

研究要旨：薬物代謝酵素をはじめ薬物輸送担体や薬物受容体の遺伝子に多型性が存在し、薬物体内動態や薬物作用の個体間変動の大きな要因となることが明らかとなっている。本研究では薬物有害反応の情報より、高齢高血圧患者の薬物代謝酵素の遺伝子解析とともに、薬物動態を解析した。高齢者において適正な薬物治療を実践するうえで遺伝子多型情報の臨床的有用性は高く、薬物有害反応の原因解明にも大きく寄与することが示唆された。さらに、近赤外光による組織酸素モニター法を応用した非侵襲的血管機能評価法（TRS）を開発し、その信頼性についてこれまでの測定法と比較検討した。TRS 法は信頼性の高い血管機能評価法として、高齢者に多い心血管病の早期発見や治療薬の有効性評価に有用と思われる。

[研究1]

A. 研究目的

Candesartan はアンジオテンシンⅡのタイプ1受容体に選択的な拮抗薬であり臨床において高齢者高血圧症治療薬として広く用いられる。Candesartan はそのプロドラッグである candesartan cilexetil として投与され、小腸のカルボキシルエステラーゼによって candesartan に代謝され作用を発揮する。さらに candesartan は肝臓のチトクローム P450（CYP）2C9 で代謝される¹⁾。CYP2C9 には遺伝的多型が存在する²⁾ことから、CYP2C9 の遺伝子変異を有する患者に candesartan を投与した場合、本剤の消失が遅延し予期せぬ有害作用が発現する可能性がある。本研究では、candesartan 投与後に過度の降圧を示した患

者において、CYP2C9 遺伝子多型および candesartan の薬物動態を検討した。

B. 研究方法

症例は 89 歳の男性で、高血圧および心不全（NYHA 心機能分類Ⅱ度）のため benidipine, doxazosin, spironolactone および furosemide の投与を受けていた。身長は 153 cm、体重は 57.1 kg、脈拍は 68 /min、血圧は 190/82 mmHg であった。また GOT と GPT はそれぞれ 17 と 13 IU/L、クレアチニークリアランスは 79.7 ml/min と肝および腎機能は正常であった。

高血圧症に対し benidipine および doxazosin を投与していたが血圧コントロール不良（BP 190/82 mmHg）のため、さらに candesartan（4 mg）を追加投与した。

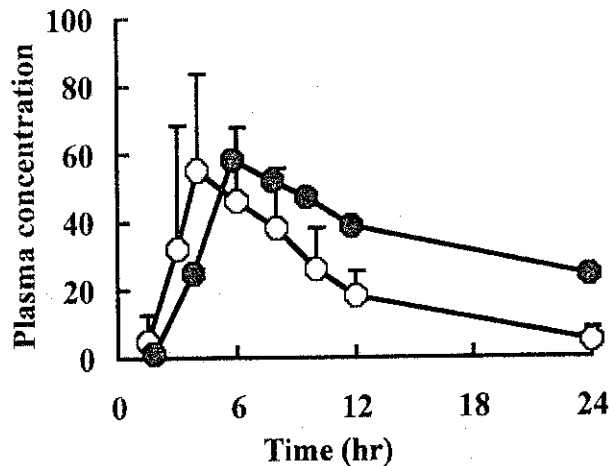


Fig. 本症例および高齢高血圧患者におけるcandesartan (4 mg) 服用後の血漿中濃度推移。●は本症例、○は高齢高血圧患者群 (n=6、年齢: 67.2 (65-70)歳)。

Candesartan 初回投与 1 および 2 時間後に、血圧はそれぞれ 146/70 mmHg および 142/70 mmHg といずれも投与前に比べ低下した。しかし、めまいやふらつき感等の自覚症状は認めなかったため candesartan の投与 (1 日 1 回朝食後) を継続した。Candesartan 投与後 2 日目より、服用して約 1 時間にふらつき感とめまいが出現し、さらにその翌日にも candesartan 服用後約 1 時間で前日と同様のふらつき感とめまいを強く自覚した。Candesartan の投与 4 日目において、candesartan を服用せず来院 (15 時頃) し、その際の血圧は 124/64 mmHg であった。本症例において出現したふらつき感とめまいは candesartan 投与によるものと考え、本剤の投与を中止した。投与中止以降ふらつき感等の自覚症状は出現しなかった。

本患者より文書同意取得後、CYP2C9 の遺伝子型および candesartan の薬物動態を解析した。PCR-RFLP 法による CYP2C9 の遺伝子型判定にてヘテロ型の遺伝子変異 (*1/*3) が認められた。

Table 本症例および高齢高血圧患者におけるcandesartan の薬物動態学的パラメータ

Pharmacokinetic parameters	本症例	高齢高血圧患者
CLoral (mL/kg/hr)	52.6	109
MRT (hr)	27.8	11.2
AUC (hr · ng/ml)	1382	549

CLoral: oral clearance, AUC: area under concentration vs time curve, MRT: mean residence time

薬物動態については、candesartan (4 mg) 試験投与後 2, 4, 6, 8, 10, 12 および 24 時間において採血を行った。血漿中 candesartan 濃度は HPLC 法により測定した。薬物濃度時間曲線下面積 (AUC) と平均滞留時間 (MRT) は非コンパートメント解析法により算出し、経口クリアランス (CLoral) は投与量/AUC により求めた。

C. 研究結果

本症例における血漿中 candesartan 濃度は、高齢高血圧患者群 (n=6、年齢: 67.2 ± 1.7 (65-70) 歳) に比べ投与後 6 時間以降高値を示した (Fig.)。Candesartan の血漿中濃度推移から算出した薬物動態学的パラメータのうち、CLoral は本症例において高齢高血圧患者群に比べ 1/2 倍低値を示した。一方 AUC および MRT はいずれも 2.5 倍高値であった (Table)。また消失半減期は本症例では 14.3 時間と高齢高血圧患者群 (5.46 時間) に比べて 2.6 倍の延長を示した。非活性代謝物である M-2 の血漿中濃度は、本症例と高齢高血圧患者群と

の間で有意な差異は認められなかった。

D. 考察

本症例は CYP2C9*1/*3 を有しており candesartan の投与により、投与 2 日目よりめまい等の症状が出現した。4 日目の受診時における血圧 (124/64 mmHg) は、candesartan の最終服用後約 30 時間経過していたにもかかわらず、投与前の血圧 (190/82 mmHg) に比べかなり低下していた。さらに本症例における candesartan の血漿中濃度は高齢高血圧患者群に比べ著しく高値を示した。本症例の肝および腎機能は正常であった。また慢性心不全患者においても candesartan の薬物動態は変化しないことが報告されている 3)。以上のことから本症例において、candesartan 投与 2 日目より認められためまいやふらつき感といった症状は、CYP2C9 遺伝子変異 (*1/*3) により candesartan の血漿中濃度が上昇し過度の降圧が生じたことに起因するものと推測された。薬物有害作用の原因究明時にも遺伝子多型情報は、きわめて重要であり、高齢者において適正な薬物治療を実践するうえで臨床的有用性は高い事が示唆された。

参考文献

- 1) McClellan, K. J., Goa, K. L.: Candesartan cilxetil. A review of its use in essential hypertension. *Drugs*. 56:847-69 (1998)
- 2) Nasu K, Kubota, T, Ishizaki, T.: Genetic analysis of CYP2C9 polymorphism in a Japanese population. *Pharmacogenetics*. 7:405-9 (1997)
- 3) 安保泰宏、森 紳、横井博厚ほか: 慢性腎不全患者における Candesartan Cilxetil (TCV-116) の薬物動態の検討. *新薬*

と臨床, 45:1662-8 (1996)

[研究 2]

A. 研究目的

高齢者に多い心血管疾患の発症や進展に深く関与する血管内皮細胞の機能評価は、予防や治療に大変有効である。しかし、従来行なわれているストレインゲージプレスチモグラフィ (SGP) やドップラーエコー法等による内皮機能検査法では、測定値が微細な筋肉運動の影響を受けやすく、また施設間で大きな差が存在する等、客観的な評価という面で問題があった。

これらの問題を解決する為に、今回我々は浜松ホトニクスと共同して新たに近赤外時間分解計測 (NIR-TRS) システムを用いた血管内皮機能評価法を開発し、血管内皮機能の指標である反応性充血時の血流量を NIR-TRS システム (TRS-10: Hamamatsu Photonics K.K.) と従来法である SGP (EC-5R: Hokanson) にて同時計測し、近赤外分光法による血管内皮機能評価法の有用性について検討を行なった。

B. 研究方法

プロトコール

高齢者 15 名を計測した。左上腕部をラピッドカフインフレーター (E20:Hokanson) にて静脈駆血 (40mmHg 駆血圧) および解除を 10 秒間ずつ 3 回繰り返した後、反応性充血を生じさせる為に、動静脈駆血 (250mmHg 駆血圧) を 3 分間行なった。動静脈駆血終了後、TRS システムより得られる血液変化量が動静脈駆血前の数値に戻るまで、再度静脈駆血および解除を繰り返した。その間 TRS と SGP は同時計測を行なった。TRS ファイバー間距離は左前腕橈骨筋上 3cm とし、ストレインゲージは

TRS ファイバーを設置した付近に取り付けた。

TRS-10 システム[1]

TRS-10 は、時間応答関数を測定する為に時間相関単一光子計数法を採用している。非侵襲かつ連続的に生体組織酸素化状態の定量計測が可能であり、血液量の他に腕部等で静脈駆血を行なうことにより血流量も求めることができる[2]。

TRS-10 データ解析方法

計測開始時の血液量(tHb)、組織酸素飽和度(SO₂)は、得られた時間分解波形を用いて光拡散理論[3]から算出し、計測中の血液変化量は、吸光度と平均光路長より算出した。また、単一時間辺りに増加した静脈駆血時の tHb 量を TRS 血流量[mM/sec]とした。

C. 研究結果

SGP より得られた血流量[ml/100ml/min]と TRS より得られた血流量[mM/sec]の間には相関が認められた(R=0.83)。また TRS を用いた計測法は SGP より体動の影響を受けにくく、検者間の測定誤差は小さかった。さらに個人内変動および日々変動も小さかった。

D. 考察

TRS システムによる新しい血管内皮機能評価法は、非侵襲かつ連続計測が可能で、さらに従来法より再現性が高く、測定誤差も小さかった。今後、TRS 法は信頼性の高い血管機能評価法として、高齢者の心血管疾患の早期発見や治療薬の有効性評価に有用と思われる。

参考文献

- [1] M. Oda, et. al; SPIE, 4160: 204 ~ 210, 2000
- [2] De Blasi RA, et. al; J. Appl. Physiol, 76: 1388 - 1393, 1994
- [3] Michael S. Patterson, et. al; Applied Optics, Vol.28, No.12, 2331-2336, 1989

研究協力者

- 内田 信也 浜松医科大学薬剤部
西尾信一郎 浜松医科大学医学部大学院
山下 豊 浜松ホトニクス (株)
小田 元樹 浜松ホトニクス (株)
大前 悦子 浜松ホトニクス (株)

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

高齢者の薬物治療における薬物代謝酵素遺伝多型情報の有害反応モニタリングへの応用

分担研究者 山田 浩

浜松医科大学医学部助教授

研究要旨：高齢者の薬物治療における薬物代謝酵素遺伝多型情報の重要性を検討するために、cytochrome P450 (CYP) 遺伝子多型検査 (genotyping) を実施した高齢者 33 名を対象に CYP 遺伝子多型と薬物有害反応との関連について追跡調査した。次いで遺伝情報システムを地域医療ネットワークで共有化する場合の有用性や倫理性について病院・診療所職員 184 名へアンケート調査を行い検討した。高齢者の 2 年間追跡期間における服用薬剤数は平均 12 剤と非常に多く、有害反応が発生した者の多くは複数の薬剤で有害反応を経験していた。遺伝子情報の施設間共有化に関しては、患者が複数の医療機関を受診していても迅速かつ正確な情報が得られるという回答が多かった一方、セキュリティに関する不安も示された。服用薬剤数の多い高齢者に対しては薬物相互作用に十分注意を払い、倫理性の高い遺伝情報システムを地域医療の現場で構築し、薬物有害反応の未然回避へ結びつける必要がある。

A. 研究目的

人における主要な薬物代謝酵素 cytochrome P450 (CYP) には遺伝子多型が存在し、薬物投与後の体内薬物動態への影響や薬効、薬物有害反応の発現に個人差が生じることが知られている。特に高齢者では、肝腎機能の低下や多くの疾患の合併による複数薬剤の服用により、薬物有害反応が出現しやすく、CYP 遺伝子多型の影響が問題となる可能性が推測される。

今回我々は、高齢者の薬物治療における薬物代謝酵素遺伝多型情報の重要性を検討するために、CYP 遺伝子多型検査 (genotyping) を実施した高齢者を対象に CYP 遺伝子多型と薬

物有害反応との関連について追跡調査を行った。次いで院内で構築した遺伝情報システムを地域医療ネットワークで共有化する場合の有用性や倫理性について病院・診療所職員へアンケート調査を行い検討した。

B. 研究方法

CYP2C19 および CYP2D6 の genotyping を行なった。

当院通院中の高齢者 33 名（年齢：66±16 歳（平均±S.D.）男性 12 名、女性 21 名）を対象とした。CYP2C19 の genotyping は PCR 法および PCR-RFLP 法にて行ない Homo-EM (*1/*1)、Hetero-EM (*1/*2、*1/*3)、PM (*2/*2、

*3/*3)に分類した。一方、CYP2D6のgenotypingはPCR法にて行ない同様にEM(*1/*1、*1/*10、*2/*10)、IM(*10/*10、*5/*10)に分類した。追跡期間はgenotyping実施日より2年間とし、追跡期間中に受診した全ての科における服用薬剤および薬物有害反応についてカルテ調査を行なった。

S.D.)を対象とした。追跡期間はgenotyping実施日より2年間とし、追跡期間中に受診した全ての科における服用薬剤および薬物有害反応についてカルテ調査を行なった。また、転院、転居などの諸事情により当院にて追跡不能であったものに関しては、転院先の主治医への質問用紙の郵送あるいは患者への電話により有害反応発現の有無を確認した。

次いで地域医療ネットワークでの遺伝情報共有化について診療所医師20名、当院医師66名および事務系職員98名計184名を対象とし無記名方式で文書によるアンケート調査を実施した。アンケート調査項目としては、遺伝子検査のための倫理指針の浸透度、地域医療ネットワークで患者情報を共有することによる利点および問題点等を設けた。

(倫理面への配慮)

CYP genotypingの実施においては院内倫理委員会の承認を受けており、事前に患者からは文書による同意を得た。また被験者のプライバシーは十分に配慮し、情報の匿名化を行ない、個人情報外部に漏洩しない様、セキュリティを高め施行した。

C. 研究成果

平均服用薬剤数は 12 ± 9 剤であった。有害反応発生の内訳はCYP2C19ではHomo-EM7名中

3名、Hetero-EM16名中6名、PM6名中3名、CYP2D6ではEM16名中8名、IM3名中1名に認められた。薬物代謝酵素と関連した有害反応はCYP2C19ではdiazepamによる日中の眠気・幻覚、CYP2D6ではrisperidonによる薬剤性Parkinsonism、haloperidolによる歩行障害であった。

遺伝情報共有化についてのアンケート回収率は79%（診療所医師85%、当院医師77%、事務系職員80%）であった。院内倫理指針の浸透度に関しては69%の当院医師に浸透していた。患者遺伝子情報の施設間共有化に関しては、診療所医師、当院医師とも、「患者が複数の医療機関を受診していても正確な情報が得られる」（77%、68%）、「患者が複数の医療機関を受診していても迅速な情報が得られる」（65%、59%）、「検査が重複しなくてすむ」（59%、82%）と回答された。一方事務系職員では、遺伝情報を他の医療機関と共有することについて、「メリットがある」36%に対し、「セキュリティに不安を感じる」59%と回答された。

D. 考察

日常臨床の現場において、高齢者におけるCYP遺伝子多型と薬物有害反応との関連を長期にわたって科学的に追跡調査した報告はほとんどない。今回の2年間の追跡調査においては、追跡期間における服用薬剤数は平均12剤と非常に多く、CYPの基質となる薬物とその阻害剤との併用によって有害反応が発生した者の多くは複数の薬剤で有害反応を経験していた。

診療所および病院医師に対するアンケート結果では、遺伝子情報を施設間で共有する場

合、患者が複数の医療機関を受診していても迅速かつ正確な情報が得られると回答され、有害反応の未然回避へ結びつく可能性が示された。一方患者に比較的近い立場である事務系職員からは遺伝子情報を病院間で共有することに不安を感じているものも多く見受けられ、地域医療ネットワークでの遺伝子情報共有化システム構築にあたって、倫理性を考慮したセキュリティの高いシステムの必要性が認識された。

E. 結論

服用薬剤数の多い高齢者に対しては薬物相互作用に十分注意を払い、倫理性の高い遺伝情報システムを地域医療の現場で構築し、薬物有害反応の未然回避へ結びつける必要がある。

F. 健康危険情報

今回の追跡調査自体における健康危険情報として問題となる事象は、全く現れていない。

G. 研究発表

学会発表

1. 辻大樹、渥美位知子、夏目有希子、鈴木千恵子、大貫よし子、堀雅博、生田孝、大橋寿彦、清水貴子、渥美哲至、山田浩、大橋京一：薬剤部における薬物有害反応や薬効低下への対応：チトクローム P450 遺伝多型性検査の導

入について。第 22 回日本臨床薬理学会年会、横浜、2001 年 12 月 14-15 日

2. 辻大樹、鈴木千恵子、松本洋一、清水貴子、渥美哲至、浅野正宏、山田浩、大橋京一：地域医療ネットワークにおける倫理性を配慮した遺伝子情報共有化システムに関するアンケート調査。日本臨床薬理学会年会、大阪、2002 年 12 月 10-11 日

論文発表

1. 辻大樹、渥美位知子、夏目有希子、鈴木千恵子、松本洋一、渥美哲至、山田浩、大橋京一 Cytochrome P450 遺伝子多型と薬物有害反応との関連についての追跡調査。臨床薬理 33: 367S-368S, 2002.

2. 辻大樹、鈴木千恵子、松本洋一、清水貴子、渥美哲至、浅野正宏、山田浩、大橋京一：地域医療ネットワークにおける倫理性を配慮した遺伝子情報共有化システムに関するアンケート調査。臨床薬理 34: 443S-444S, 2003.

研究協力者

辻大樹 聖隷浜松病院薬剤部

鈴木千恵子 聖隷浜松病院臨床研究センター
課長

渥美哲至 聖隷浜松病院臨床研究部長

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

FRET を利用した微量 DNA 検体での SNP 測定

分担研究者 平松 光夫

浜松ホトニクス（株）中央研究所室長代理

研究要旨：老年者の薬物体内動態は、若年者と比べ、各臓器の機能低下・体内水分量の増加などにより異なった傾向を示す。そのため、薬物体内動態の予測性を高めることは薬物治療にあたり重要な意味を持つ。加えて、代謝酵素の変異も大きな要因であることが明らかとなってきた。我々は既に、2種類の蛍光色素標識オリゴヌクレオチドを標的 mRNA にハイブリダイズさせたときに生じる FRET を測定することにより生細胞内 mRNA の検出に成功しているが、この方法を応用し、微量の採取した血液を検体として SNP の判定を行なうことが可能か否かの検討を行い、野生型と変異型の最適なプローブを決定することにより本法の有用性を検証可能と思われる。

A. 研究目的

薬物の代謝に関わる酵素群には、遺伝子多型が知られ、その変異パターンは薬物の血中濃度に影響を与える。特に老年者は若年者と異なり、分布容積、体内水分量、腎機能、肝機能などが変化していることから、遺伝子多型による影響がより強く現れる懸念がある。臨床現場に遺伝子多型の原因の一つである SNP の迅速測定法を提供することは、薬物治療のために重要な情報を提供できることになると思われる。我々は既に、2種類の蛍光色素標識オリゴヌクレオチドを標的 mRNA にハイブリダイズさせたときに生じる FRET を測定することにより生細胞内 mRNA の検出 1) に成功しており、今回 SNP 測定に応用した。さらに、白血球の CYP mRNA 測定にも応用を試

みた。

B. 研究方法

研究 I

対象試料として代表的な薬物代謝酵素である CYP2C19 を選択した。その SNP (*1, *2, *3) の部位を含む配列の領域をそれぞれ 2 つに分割し、それぞれに相補的な塩基配列を持つ蛍光標識オリゴヌクレオチドを作成した。2種類に分割された対となる蛍光標識オリゴヌクレオチドと標的 DNA を溶液中で混合したときの蛍光スペクトル変化を測定した。3者によるハイブリッドが形成されると蛍光色素間で FRET が起こり、蛍光スペクトルが変化する。SNP により標的 DNA の塩基配列とプローブの塩基配列にミスマッ

チがある場合は、形成されるハイブリッドの融解温度 (T_m 値) が低下することから両者を区別することが可能となる。この T_m 値の差を、検査室で日常に用いられている温度である 37 度付近に設定するために、プローブの長さ (塩基数) と野生型、変異型それぞれに対する T_m 値との相関を検討した。

260 nm の吸収値および蛍光スペクトル測定により融解曲線の測定を行ない、それぞれより T_m 値を求めた。

研究 II

白血球内の代謝酵素の mRNA の発現は、報告により結果が異なり、一定の評価は得られていない。白血球内の mRNA の存在が検出のためには必須となるため、一般に代謝酵素を誘導する作用を持つ薬物による白血球内 mRNA の誘導試験を行った。また、対照の細胞として Hep G2 を用いた。誘導薬には、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、リファンピシンを用いた。検出を試みた mRNA の配列は、CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6/7、CYP2B6、CYP2C、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A3/4、CYP3A5、CYP3A7、CYP4B1 である。採取した 1 ml の血液中に試薬を添加し、6 時間、37 °C のインキュベーションを行った。

C. 研究結果

研究 I

配列に対する特異性を維持するためにドナープローブの塩基数を一定 (20mer) とし、アクセプタープローブの長さ (塩基数) を変えた。相補的な配列と SNP が存在する場合で、アクセプタープローブの長さが 20, 15, 12 mer のとき、 T_m の差はそれぞれ 7, 10, 12 °C であ

った。また、SNP のある 12 mer の T_m は 35 °C であった。

研究 II

コントロールの状態および各誘導薬による処置を行った後の白血球からは、検出を試みた配列の mRNA を認めることは出来なかった。また、HepG2 において CYP1A1、CYP2D6、CYP3A3/4、CYP3A5 を検出したが、誘導薬による新規の発現は認められなかった。

D. 考察

15mer 前後のプローブによる検出は、 T_m 値の低下と SNP の影響を適度に大きくすることが可能になり、相補的な配列が完全に一致した場合と一つの SNP が存在する場合での T_m の差が広がることが確認された。プローブの塩基数を減少させることにより T_m への SNP の影響が大きくなることは、SNP の検出に有利に働くと考えられる。

誘導薬による mRNA の発現は、一般に代謝亢進が臨床で報告されている薬物から選択したため、主に肝臓での酵素誘導が認められているにすぎず、白血球内での誘導には十分な効果を得ることが出来なかった可能性がある。また、検出は mRNA の種類を対象としていたため、量に対する検討を行わなかった。この方法の検出力を高めるためには該当部分の mRNA の量が重要であることから、適切な誘導試薬を選択することで、より多種類の SNP の検出へ応用可能と考えられる。

E. 結論

研究 I の検討から、CYP2C19 の DNA 配列の最適なプローブの長さは、12 から 15mer 程度

が適当である結果が得られた。プローブの長さ（塩基数）が短くなるほど、ハイブリダイズ部位の塩基組成が、野生型と変異型の T_m 値の差に影響を与える可能性が大きくなることからさらに検討を行い、最適な塩基数を決定する必要がある。

今回検出された細胞内 mRNA に対する FRET を利用したプローブの検討を行うことで、本測定法の有用性を検証できると考えられる。

参考文献

1) Tsuji A, Koshimoto H, Sato Y, Hirano M, Sei-Iida Y, Kondo S, et al. Direct observation of specific messenger RNA in a single living cell under a fluorescence microscope. *Biophysical Journal* 78:3260-74, 2000

研究協力者：

小菅 和仁 浜松医科大学助手

辻 明彦 浜松ホトニクス（株）

遺伝子多型情報のシステム化

分担研究者 橋本 久邦

浜松医科大学医学部附属病院薬剤部長

研究要旨：近年、薬物の代謝酵素、輸送担体や受容体などに遺伝子多型が存在し薬物動態及び反応性に影響を及ぼし、薬物治療における個体間変動の一因となることが明らかとなってきた。本研究では、臨床現場において薬物の体内動態や反応性に関連する遺伝子の情報を効果的に利用するシステムを構築することを目的に、これらの遺伝子検査の実施状況に関して調査を実施した。本アンケートおよび今後の調査の結果により、薬物の体内動態や反応性に関連する遺伝子情報の有用性および問題点について明らかにし、これらの遺伝子情報を効果的に利用できるシステムを提示する。

A. 研究目的

近年、薬物の代謝酵素、輸送担体、受容体などに遺伝子多型が存在し薬物動態及び反応性に影響を及ぼすことが明らかとなってきた。さらにこれらの遺伝子の多型性が薬物治療における個体間変動の一因となることが知られている。これらの遺伝子の情報は患者個々の薬物治療を決定する過程において大変重要なものと予想されるが、現時点ではこれらの遺伝子情報はほとんど利用されていない。本研究では、臨床現場において薬物の体内動態や反応性に関連する遺伝子情報の利用についての現状の把握を行い、さらに利用の際の有用性と問題点を明らかにすることにより、これらの遺伝子情報を効果的に利用するシステムを構築することを目的とする。

B. 研究方法

日本内科学会認定教育施設（460 施設）の薬剤部（科）を対象に「薬物の体内動態及び反応性に関連する遺伝子検査の実施に関するアンケート」（資料 1）を送付した。アンケートの内容は次の通りであった。（資料 2）

問 1 薬物の体内動態や反応性に関連する酵素・受容体・輸送担体などの遺伝子変異解析実施の有無。

問 2 倫理委員会の有無。

問 3 と 4 は問 1 であり、あるいは外部委託と答えた施設に対して回答を求めた。

問 3 解析を行った主体（個人・部署）。

問 4 解析を行った遺伝子（以下から選択（複数回答可）：①代謝酵素（CYP）、②代謝酵素（CYP 以外）、③薬物輸送担体（P 糖蛋白質）、④薬物輸送担体（P 糖蛋白質以外）、⑤薬物受容体、

⑥その他、⑦不明)。

問 5 と 6 は問 1 で②と答えた施設を対象とした。

問 5 今後、薬物の体内動態や反応性に関連する酵素・受容体・輸送担体などの遺伝子変異解析(外部依頼を含む)実施希望の有無。

問 6 現在までに解析を行わなかった理由。(以下から選択(複数回答可):①必要でない、②臨床的な意義が現時点でははっきりしていない、③解析方法の問題(解析の手技がない、解析に手間がかかるなど)、④費用がかかる、⑤同意取得の問題、⑥遺伝情報の管理の問題、⑦遺伝子変異について知らない、⑧その他)。

C. 結果(資料2)

アンケートを送付した460施設(大学病院:79施設、一般病院:381施設)のうち319施設(63.9%、大学病院:64施設(81%)、一般病院:255施設(67%))から回答を得た。

本アンケートの結果、薬物の体内動態及び反応性に関連する遺伝子解析について25.1%の施設が自施設あるいは外部依頼により実施したことがあることが明らかとなった。大学附属病院では54.7%実施していたのに対しその他の病院では17.1%であった(図1)。また600床以上の施設では遺伝子解析の実施率に大きな差異はなかった(図2)。また倫理委員会は88.2%(大学病院:100%、一般病院85.3%)の施設で設置されていた(表1)。

遺伝子解析を行った主体を実施施設に質問したところ、医師・医局が49.0%で、以下薬剤部(28.1%)、検査部(9.4%)であった(図3)。解析した遺伝子はCYP(32.4%)、CYP以外の代謝酵素(18.7%)、P糖蛋白質(11.5%)、P糖蛋白質以外の薬物輸送担体(6.5%)及び薬物受

容体(7.2%)であった(図3)。

一方、未実施施設に対し遺伝子解析実施希望の有無について質問したところ、全施設のうち5.6%が行う予定がある(大学病院:18.5%、一般病院:3.7%)、65.1%が予定はないが実施したい(大学病院:74.1%、一般病院:63.8%)と回答し、実施希望なしと答えた施設を大きく上回った(表2)。遺伝子解析を行わなかった理由では、解析の手技や手間の問題が最も多く(20.5%)、以下遺伝情報管理の問題(17.9%)、費用(17.6%)、同意取得の問題(12.6%)、臨床的意義が不明確(11.6%)、必要でない(8.3%)、遺伝子変異について知らない(3.9%)であった(図4)。

D. 考察

遺伝子解析の実施率は大学病院で高く、600床以上の施設では病床数に無関係で実施率は約40%であった。このことから、現時点では遺伝子解析は研究的な面が大きいと考えられる。遺伝子解析の主体は医師・医局が最も多かった。薬剤部に対する調査であるためこの数字はさらに大きくなるかもしれない。遺伝子解析未実施の施設においても実施希望は70.7%と高く、遺伝子解析に対する関心が高いことが明らかとなった。遺伝子解析実施上の問題点として、手技や費用などのハード面とならんで同意取得や情報管理などがあげられた。図5にそれらの問題点を考慮に入れた遺伝子多型情報利用のシステム案を提示した。この場合、ゲノムDNAの保存を行わない場合は匿名化及び文書同意は必要ないとし、ゲノムDNAを保存し別の薬物動態および反応性関連遺伝子解析に供する場合は連結可能匿名化を行う、という点が特徴である。遺伝子解析

結果は、薬剤処方医（依頼医師）に連絡されカルテに記載される。プライバシー保護はカルテ情報の保護と同じレベルで行う。さらに重要な点は、遺伝子解析結果を患者へ十分説明し、情報カードなどの文書にして提供することである。このことにより、遺伝子解析以後その遺伝子に関連する酵素、トランスポータや受容体などの基質薬剤の投与を受ける際患者の方から申し出ることができる。このようなシステムは今後電子カルテや IC チップ付きの保険証など、情報技術の進歩とインフラの整備が進んだ場合、そのまま取り入れることができるものである。

今後、薬物の体内動態及び反応性に関連する

遺伝子多型情報を、患者のプライバシーを保護しつつ、臨床現場においてより有効に利用できるシステム作りが望まれる。

G. 研究発表

1. 学会発表

内田信也、橋本久邦、小菅和仁、渡辺裕司、大橋京一：薬物の体内動態及び反応性に関連する遺伝子検査実施についての調査、第 23 回日本臨床薬理学会年会、大阪、2002 年 12 月 10-11 日

研究協力者

内田信也 浜松医科大学薬剤部

薬物の体内動態及び反応性に関連する遺伝子検査の実施 に関するアンケート調査のお願い

近年、薬物の代謝酵素、輸送担体、受容体などに遺伝子多型が存在し薬物動態及び反応性に影響を及ぼすことが明らかとなってきました。さらにこれらの遺伝子の多型性が薬物治療における個体間変動の一因となることが知られています。従って、これらの遺伝子の情報は患者個々の薬物治療を決定する過程において大変重要なものと予想されますが、現時点ではこれらの遺伝子情報はほとんど利用されていません。

そこで本研究では、臨床現場において薬物の体内動態や反応性に関連する遺伝子の情報を効果的に利用するシステムを構築することを目的に、まずこれらの遺伝子検査の実施状況に関して調査を実施することと致しました。本アンケートおよび今後の調査の結果により、薬物の体内動態や反応性に関連する遺伝子情報を用いることにより実際にどのような有用性があるのか、また遺伝子情報を利用する際の問題点はどこにあるのかを明らかにし、これらの遺伝子情報を効果的に利用できるシステムを提示できればと考えております。

本アンケートは日本内科学会認定教育施設(460 施設)の薬剤部(科)を対象としてお願いを致しました。アンケートに貴病院名の記載がございますが、これは病院の規模等の集計を行うためであり、本研究結果を公表する場合には病院名を特定できないように致します。また本研究の結果は関連学会にて発表する予定です。

なお本研究は、

平成 13 年度厚生科学研究「高齢者の薬物治療における薬物代謝酵素遺伝子多型情報のシステム化と有用性の評価」

主任研究者 大橋 京一(浜松医科大学医学部教授、臨床薬理学)

分担研究「遺伝子多型情報のシステム化」

分担研究者 橋本 久邦(浜松医科大学医学部教授、附属病院薬剤部長)

として行われるものです。

御多忙のところ誠に申し訳ございませんが、何卒、ご協力のほどお願い申し上げます。

浜松医科大学医学部附属病院薬剤部

橋本 久邦

本アンケートの送り先およびお問い合わせ先

〒435-3192 浜松市半田山 1-20-1
浜松医科大学医学部附属病院薬剤部(担当:内田)
電話:053-435-2764(FAX 共用)
E-mail: suchida@hama-med.ac.jp

大変恐縮ですが、アンケートに御記入いただき、2002年5月30日までに返信用封筒にてご返送いただきますようお願い申し上げます。

薬物の体内動態及び反応性に関連する遺伝子検査の実施に関するアンケート

回収率: 大学病院 64/79 (81.0%), 一般病院 255/381 (66.9), 全体 319/460 (69.3)

(該当する数字を丸で囲んで下さい)

問1. 貴施設において薬物の体内動態や反応性に関連する酵素・受容体・輸送担体などの遺伝子変異についての解析を行ったことがありますか。

- ① ある ② ない ③ 検体採取のみ行い検査は外部に依頼した

回答数

大学	32/64 (50.0%)	29/64 (45.3%)	3/64 (4.7%)
一般	9/255 (3.5%)	210/255 (82.4%)	36/255 (14.1%)
全体	41/319 (12.9%)	239/319 (74.9%)	39/319 (12.2%)

病床数 (mean±SD)

大学	871±237	884±245	1087±382
一般	639±265	516±176	579±185

問2. 貴施設において倫理委員会はありますか。

- ① ある ② ない

回答数

大学	63/63 (100%)	0/63 (0%)
一般	214/251 (85.3%)	37/251 (14.7%)
全体	277/314 (88.2%)	37/315 (11.8%)

問1で「①ある」あるいは「③検体採取のみ行い検査は外部に依頼した」とお答えになった御施設にお聞きします。

問3. 解析を行った主体(個人・部署)はどこですか。

- ① 薬剤科・部 ② 医師・医局 ③ 検査科・部 ④ その他

回答数

全体	27/96 (28.1%)	47/96 (49.0%)	9/96 (9.4%)	13/96 (13.5%)
----	---------------	---------------	-------------	---------------

問4. 解析を行った遺伝子は何ですか(複数回答可)

- ① 代謝酵素(CYP) ② 代謝酵素(CYP以外) ③ 薬物輸送担体(P糖蛋白質)

回答数

全体	45/139 (32.4%)	26/139 (18.7%)	16/139 (11.5%)
----	----------------	----------------	----------------

- ④ 薬物輸送担体(P糖蛋白質以外) ⑤ 薬物受容体

回答数

全体	9/139 (6.5%)	10/139 (7.2%)
----	--------------	---------------

⑥ その他

⑦ 不明

回答数

全体 24/139 (17.3%)

9/139 (6.5%)

問1で「②ない」とお答えになった御施設にお聞きします。

問5. 今後、薬物の体内動態や反応性に関連する酵素・受容体・輸送担体などの遺伝子変異についての解析(外部依頼を含む)を行いたいと思いませんか。

① 行う予定である

② 予定はないが行いたい

③ 行いたいと思わない

回答数

大学 5/27 (18.5%)

20/27 (74.1%)

2/27 (7.4%)

一般 7/188 (3.7%)

120/188 (63.8%)

61/188 (32.4%)

全体 12/215 (5.6%)

140/215 (65.1%)

63/215 (29.3%)

問6. 貴施設において現在までに解析を行わなかった理由は何ですか。(複数回答可)

① 必要でない

② 臨床的な意義が現時点でははっきりしていない

全体 45/541 (8.3%)

63/541 (11.6%)

③ 解析方法の問題(解析の手技がない、解析に手間がかかる、など)

全体 111/541 (20.5%)

④ 費用がかかる

⑤ 同意取得の問題

⑥ 遺伝情報の管理の問題

全体 95/541 (17.6%)

68/541 (12.6%)

97/541 (17.9%)

⑦ 遺伝子変異について知らない

⑧ その他

全体 21/541 (3.9%)

41/541 (7.6%)

ありがとうございました

図1 遺伝子解析の実施状況（問1）

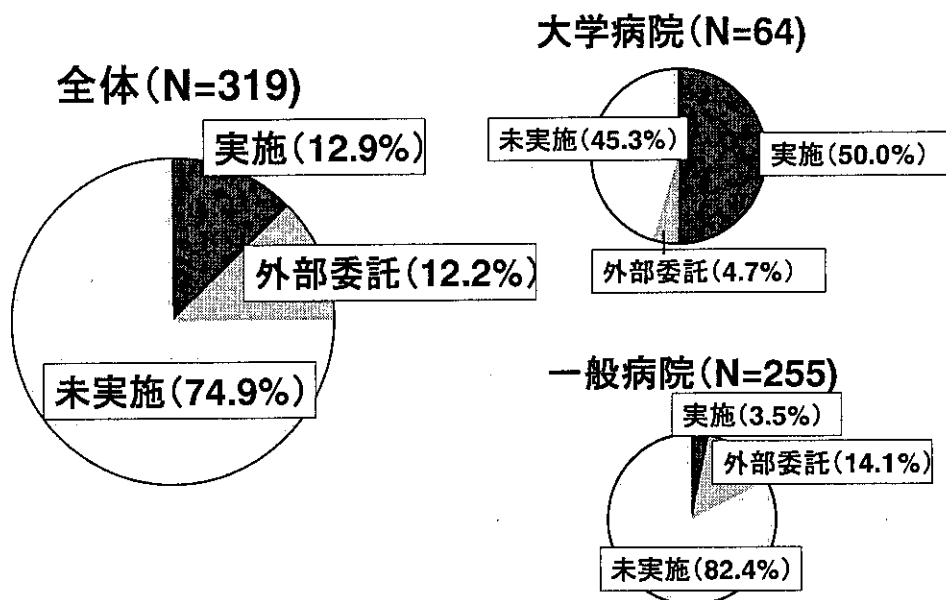


図2 病床数ごとの遺伝子解析の実施状況（問1）

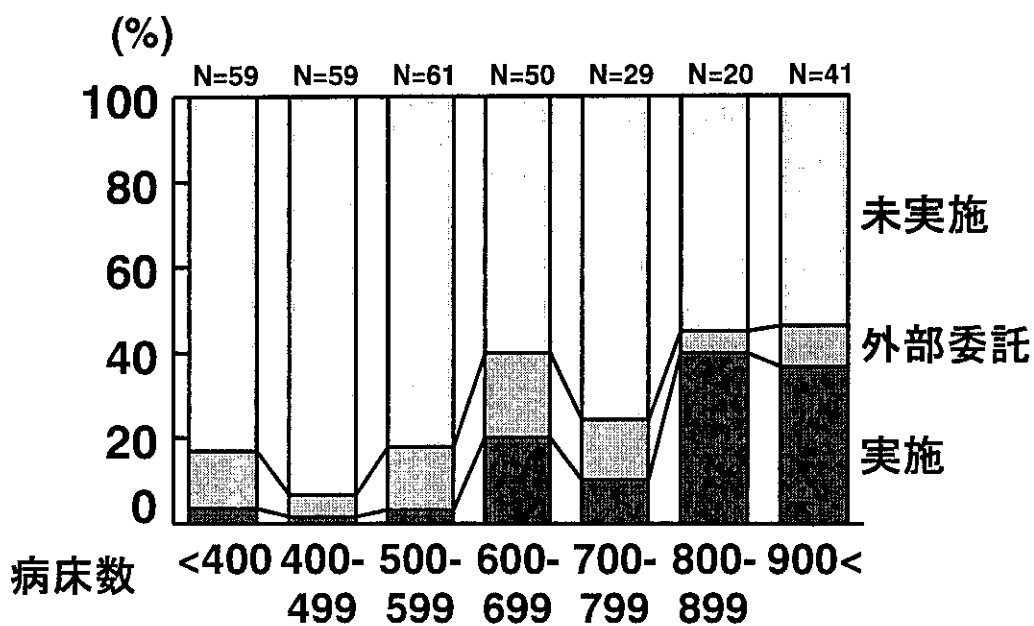


表 1 倫理委員会の有無 (問 2)

	N	あり	なし
全体	314	277 (88.2%)	37 (11.8%)
大学病院	63	63 (100%)	0 (0%)
一般病院	251	214 (85.3%)	37 (14.7%)

図 3 遺伝子解析を行った主体 (問 3) および解析した遺伝子 (問 4)

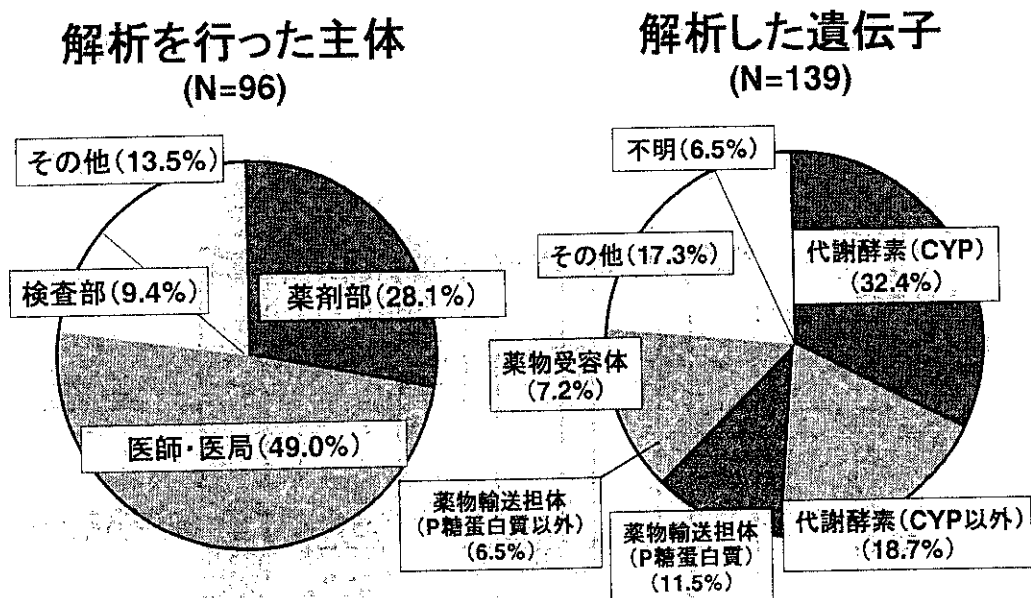


表 2 遺伝子解析実施希望の有無 (問 5)

	N	行う予定	実施したい (予定なし)	希望なし
全体	215	12 (5.6%)	140 (65.1%)	63 (29.3%)
大学病院	27	5 (18.5%)	20 (74.1%)	2 (7.4%)
一般病院	188	7 (3.7%)	120 (63.8%)	61 (32.4%)

図 4 遺伝子解析を行わなかった理由 (問 6)

