

Table 12 OATP-B genotyping of OATP-C*1b/*1b patients treated with pravastatin and atorvastatin

	Pravastatin (n = 36)	Atorvastatin (n = 10)	Total (n = 46)
OATP-B*1/*1 (C/C)	15 (41.7%)	6 (60.0%)	21 (45.7%)
OATP-B*1/*3 (C/T)	18 (50.0%)	4 (40.0%)	22 (47.8%)
OATP-B*3/*3 (T/T)	3 (8.3%)	0 (0.0%)	3 (6.5%)

Table 13 TC levels in OATP-C*1b/*1b patients before and after the treatment with pravastatin

OATP-B genotype	Follow-up (months)				
	0	1	3	6	12
*1/*1 (n=7)	254.0±30.5	213.0±27.6	200.6±35.3	204.1±22.1	199.1±18.8 ^{##}
*1/*3 (n=9)	230.4±17.2	182.0±27.4 [#]	180.6±21.7 [#]	184.7±22.3 [#]	176.1±18.8 ^{##}
*3/*3 (n=3)	234.7±8.5	195.3±28.7	196.0±19.1	189.0±35.8	194.3±27.5
Total (n=19)	239.8±24.0	195.5±29.8 ^{###}	190.4±27.6 ^{###}	192.5±24.7 ^{###}	187.5±22.0 ^{###}

Data are indicated as mean±SD.

[#], ^{##}, ^{###}: Significant difference from before the treatment with pravastatin (p<0.05, p<0.01, p<0.001, respectively).

Table 14 TC levels in OATP-C*1b/*1b patients before and after the treatment with atorvastatin

OATP-B genotype	Follow-up (months)				
	0	1	3	6	12
*1/*1 (n=5)	290.8±61.8	196.0±31.4	180.4±27.1 [#]	185.2±15.1	190.4±31.0
*1/*3 (n=4)	222.0±38.9	160.0±25.9	160.0±34.0 [#]	165.8±32.0	165.5±34.2
Total (n=9)	260.2±61.6	180.0±33.2 [#]	171.3±30.3 ^{###}	176.6±24.6 [#]	179.3±33.0 [#]

Data are indicated as mean±SD.

[#], ^{###}: Significant difference from before the treatment with atorvastatin (p<0.05, p<0.001, respectively).

Table 15 LDL-C levels in OATP-C*1b/*1b patients before and after the treatment with pravastatin

OATP-B genotype	Follow-up (months)				
	0	1	3	6	12
*1/*1 (n=5)	159.0±36.3	131.2±11.1	122.3±33.2	119.4±26.4	118.6±10.3
*1/*3 (n=8)	151.3±10.1	102.0±10.5 [#]	95.4±18.6 [#]	105.3±17.7 [#]	100.0±13.7 ^{##}
*3/*3 (n=2)	158.9±1.6	116.0±0.0	121.8±7.4	133.1±14.3	131.4±2.3
Total (n=15)	154.9±21.1	113.6±16.7 ^{##}	107.9±26.1 ^{###}	113.7±21.8 ^{##}	110.4±16.5 ^{###}

Data are indicated as mean ± SD.

[#], ^{##}, ^{###}: Significant difference from before the treatment with pravastatin (p<0.05, p<0.01, p<0.001, respectively).

Table 16 LDL-C levels in OATP-C*1b/*1b patients before and after the treatment with atorvastatin

OATP-B genotype	Follow-up (months)				
	0	1	3	6	12
*1/*1 (n=5)	195.3±44.1	105.8±14.9	101.4±12.3	103.8±21.3	104.1±20.5
*1/*3 (n=4)	134.2±24.2	84.8±15.9	87.7±18.0	82.2±17.7	85.5±24.7
Total (n=9)	168.2±47.2	96.4±18.1 [#]	95.3±15.8 ^{##}	94.2±21.8 ^{##}	95.8±23.1 [#]

Data are indicated as mean ± SD.

[#], ^{##}: Significant difference from before the treatment with atorvastatin (p<0.05, p<0.01, respectively).

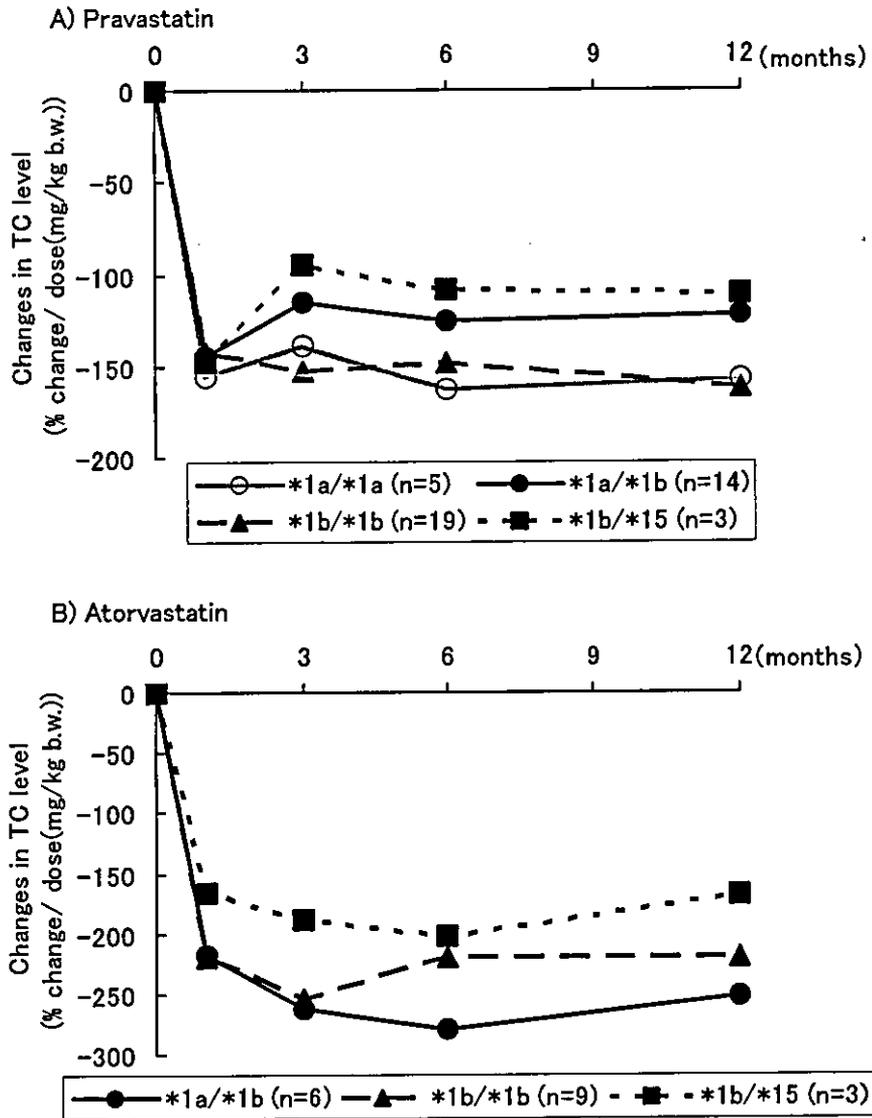


Fig 1 Changes in TC (% change/ dose (mg/ kg b.w.)) with time in patients treated with pravastatin (A) and atorvastatin (B). Values are mean. No significant difference among all OATP-C genotypes at any points.

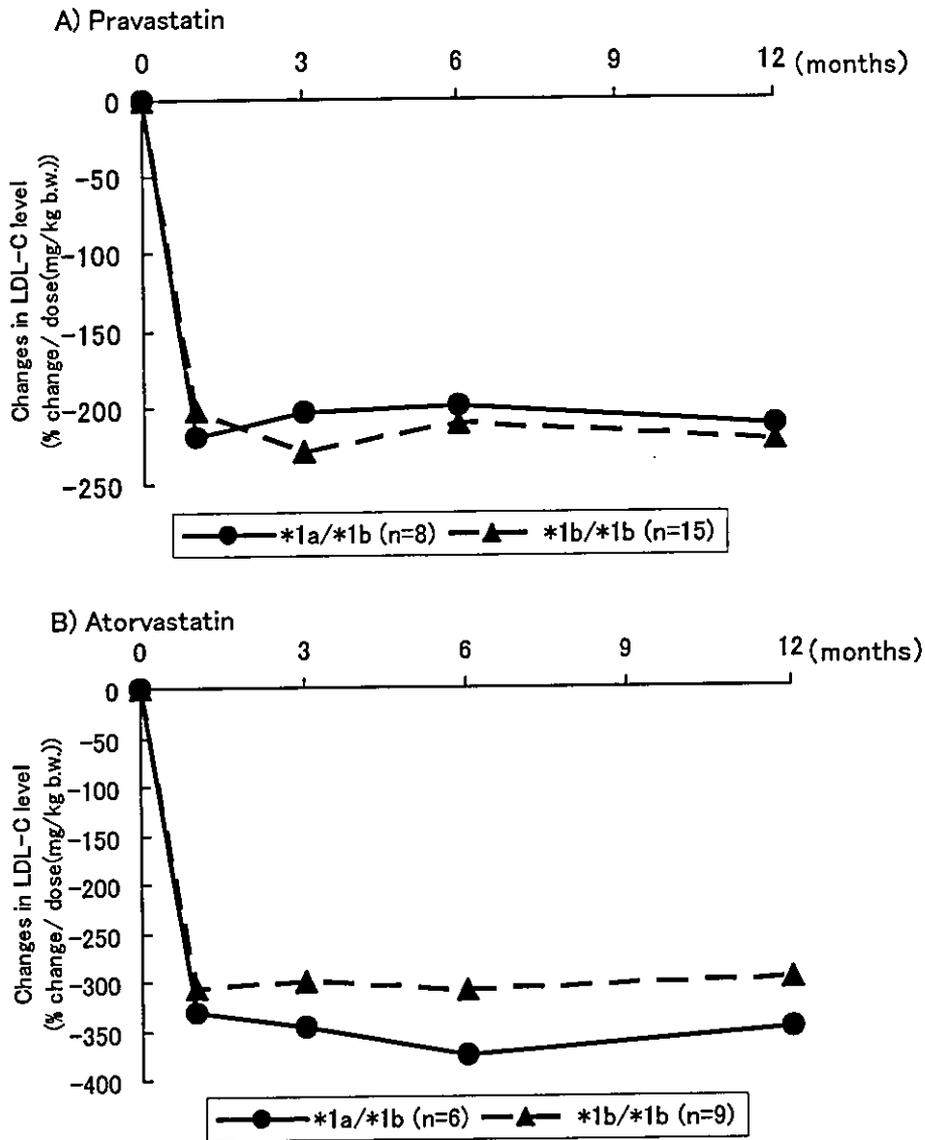


Fig 2 Changes in LDL-C (% change/ dose (mg/ kg b.w.)) with time in patients treated with pravastatin (A) and atorvastatin (B). Values are mean. No significant difference between two OATP-C genotypes at any points.

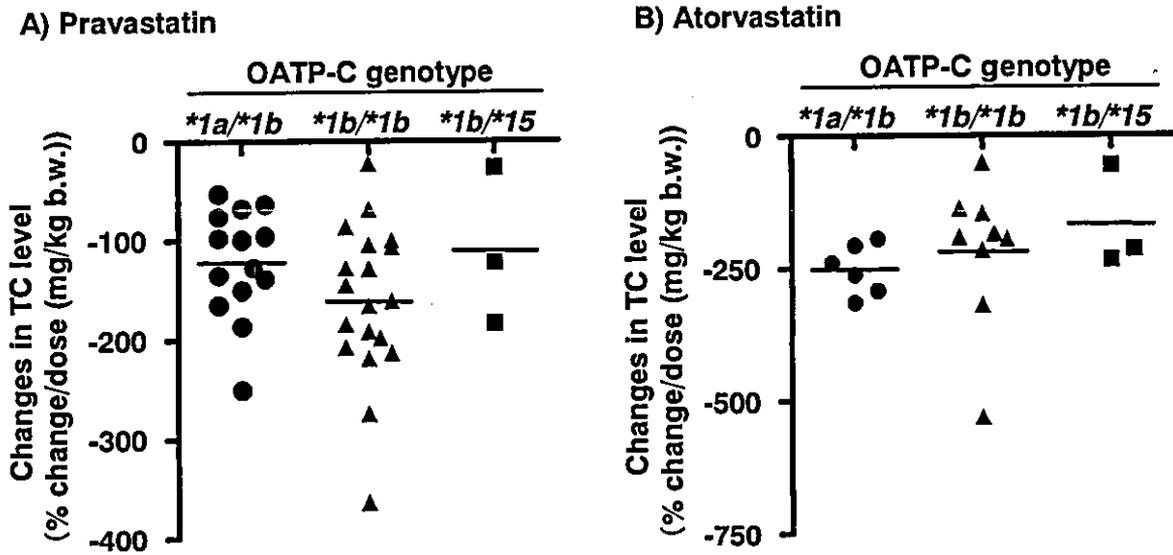


Fig 3 Changes in TC (% change/ dose (mg/ kg b.w.)) at 12 months follow-up in patients treated with pravastatin (A) and atorvastatin (B).

Individual points are given as circles (OATP-C*1a/*1b), triangles (OATP-C*1b/*1b) and squares (OATP-C*1b/*15). Bars represent means. No significant difference among all OATP-C genotypes

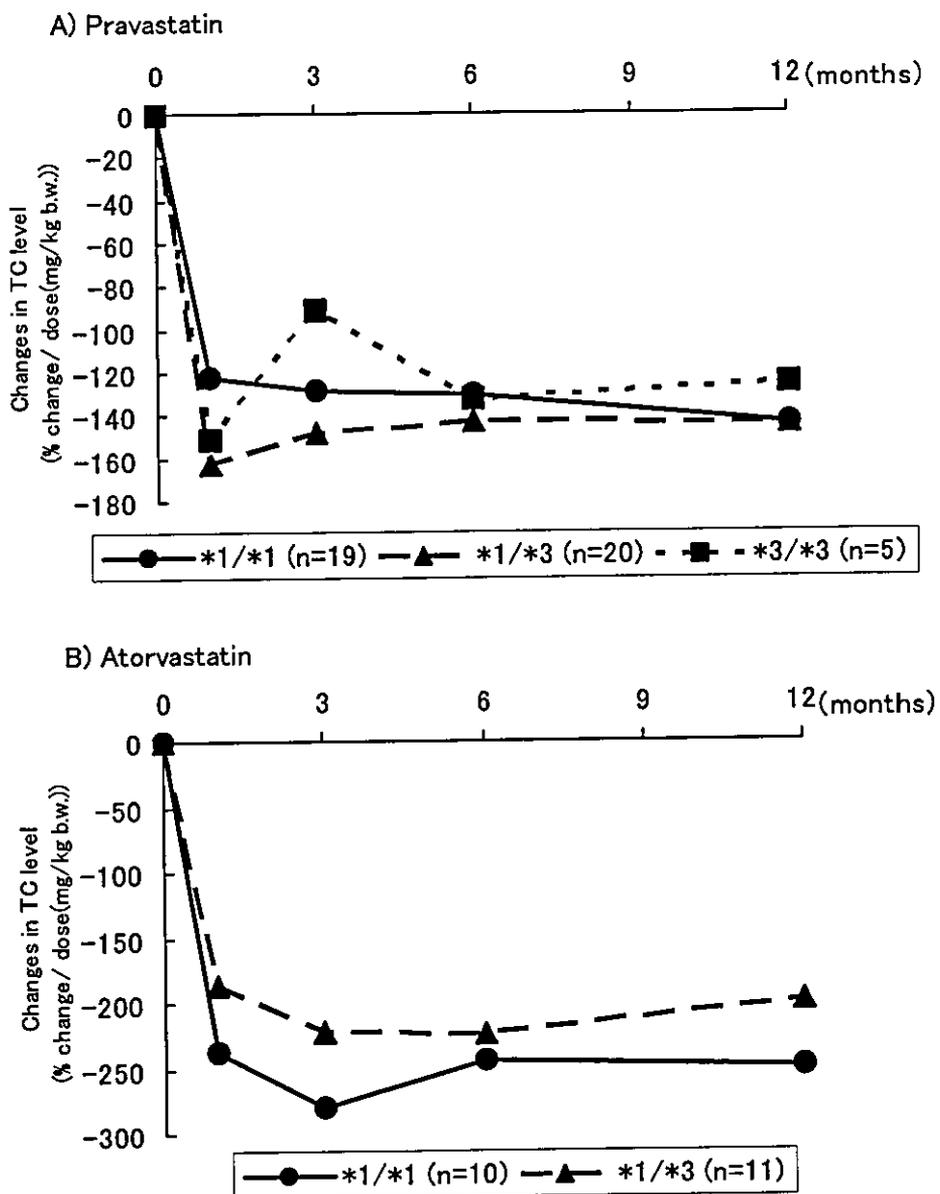


Fig 4 Changes in TC (% change/ dose (mg/ kg b.w.)) with time in patients treated with pravastatin (A) and atorvastatin (B). Values are mean. No significant difference among all or between two OATP-B genotypes at any points.

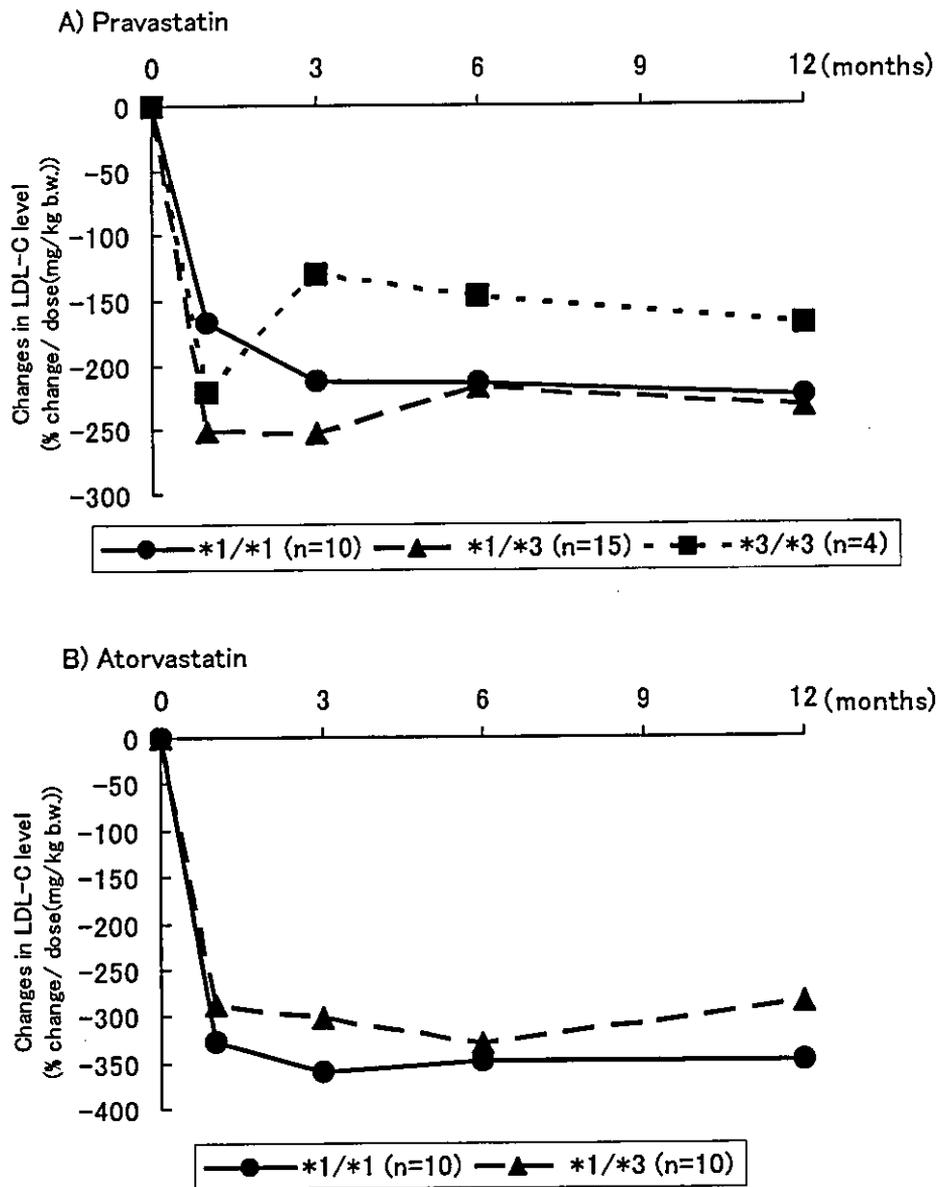


Fig 5 Changes in LDL-C (% change/ dose (mg/ kg b.w.)) with time in patients treated with pravastatin (A) and atorvastatin (B).

Values are mean. No significant difference among all or between two OATP-B genotypes at any points.

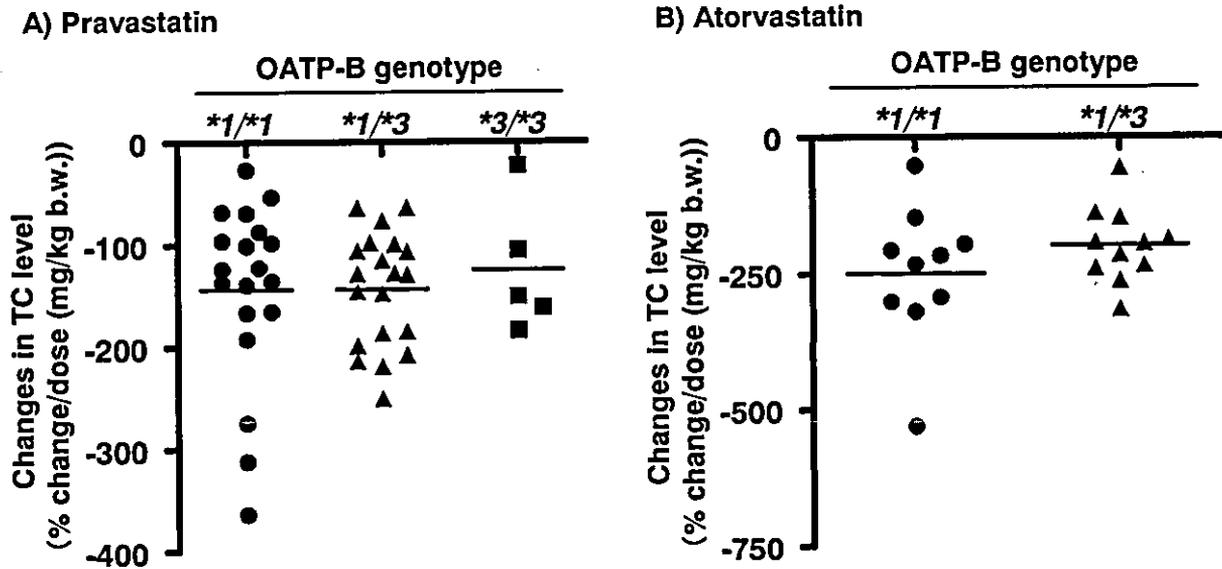


Fig 6 Changes in TC (% change/ dose (mg/ kg b.w.)) at 12 months follow-up in patients treated with pravastatin (A) and atorvastatin (B). Individual points are given as circles (OATP-B*1/*1), triangles (OATP-B*1/*3) and squares (OATP-B*3/*3). Bars represent means. No significant difference among all or between two OATP-B genotypes.

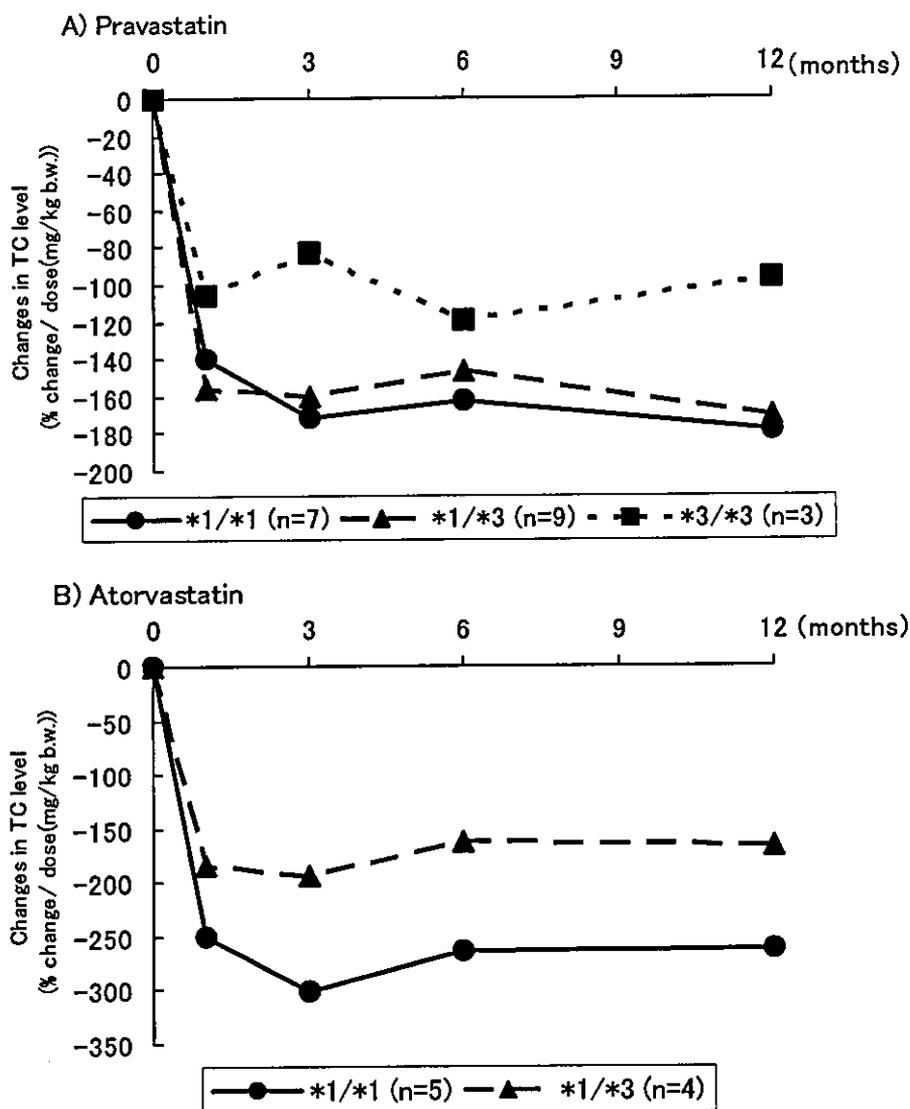


Fig 7 Changes in TC (% change/ dose (mg/ kg b.w.)) with time in patients treated with pravastatin (A) and atorvastatin (B).

Values are mean. No significant difference among all or between two OATP-B genotypes at any points.

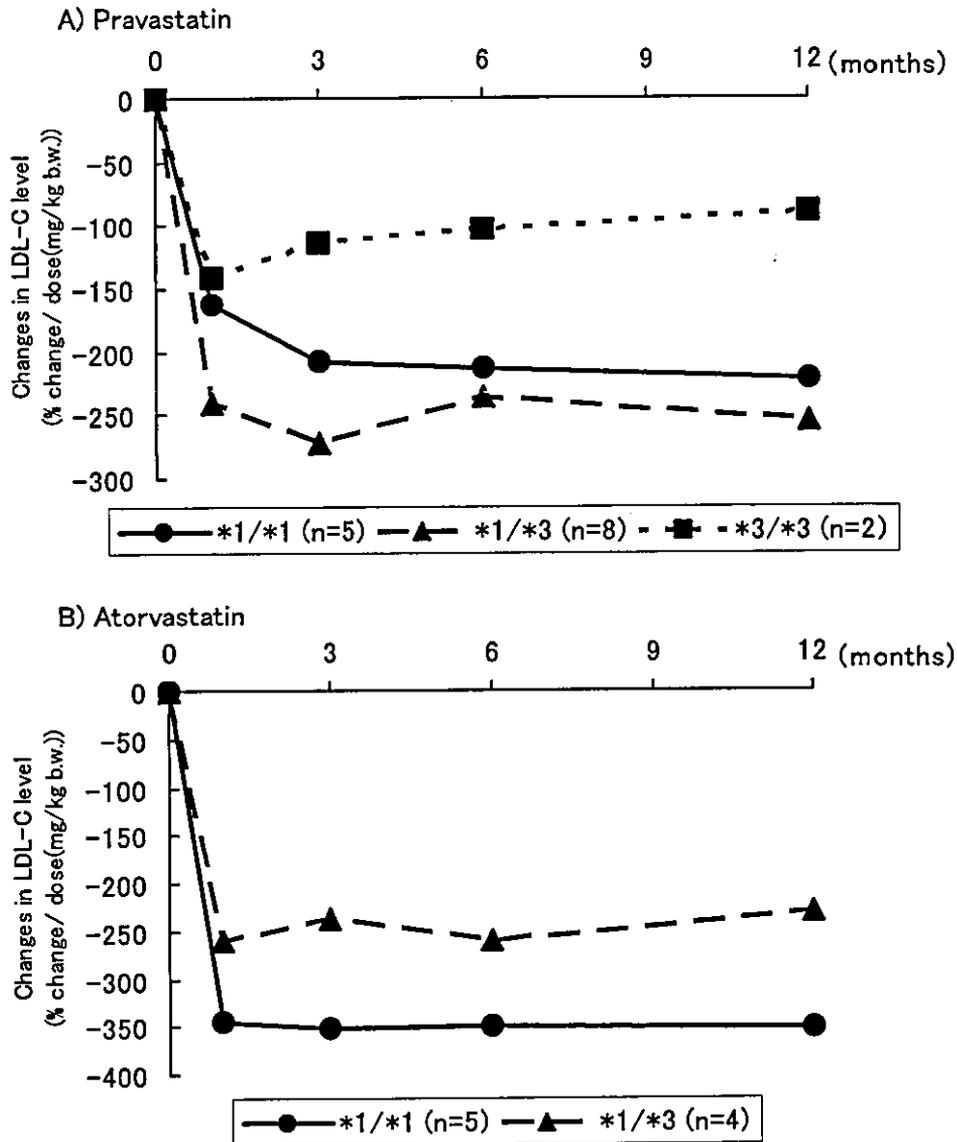


Fig 8 Changes in LDL-C (% change/ dose (mg/ kg b.w.)) with time in patients treated with pravastatin (A) and atorvastatin (B).

Values are mean. No significant difference among all or between two OATP-B genotypes at any points.

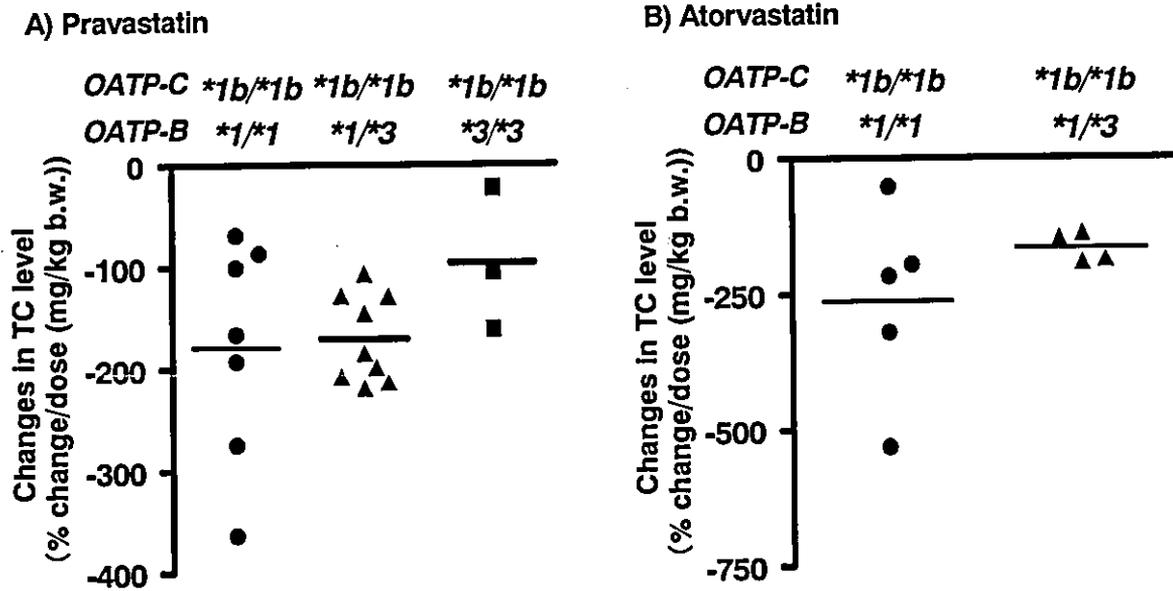


Fig 9 Changes in TC (% change/ dose (mg/ kg b.w.)) at 12 months follow-up in patients treated with pravastatin (A) and atorvastatin (B).

Individual points are given as circles (OATP-B*1/*1), triangles (OATP-B*1/*3) and squares (OATP-B*3/*3). Bars represent means. No significant difference among all or between two OATP-B genotypes.

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

高齢結核患者における抗結核治療の遺伝子多型における影響

分担研究者 大橋 京一 浜松医科大学医学部教授, 現 大分大学医学部教授
研究協力者 立石 正登 国立病院機構福岡東医療センター副薬剤科長
二宮 清 国立病院機構福岡東医療センター統括診療部長
岩永 知秋 国立病院機構福岡東医療センター臨床研究部長
田尾 義昭 国立病院機構福岡東医療センター呼吸器科医長

研究要旨

抗結核薬、特に isoniazid (INH) は第一選択薬であるが肝障害との関連性が指摘されている。その原因として肝毒性を有している INH の代謝物の蓄積が考えられている。INH の代謝には N-acetyltransferase(NAT2)と CYP2E1 が関与しており、いずれの代謝酵素も遺伝子多型を有している。本研究では INH を含む抗結核薬で治療されている日本人肺結核患者における肝毒性の発現、NAT2 遺伝子多型および加齢の関係を明らかにする目的で実施した。対象は、高齢結核患者 7 名 (年齢 82.1 ± 7.5 歳、体重 43.8 ± 15.7 kg、Mean \pm SD) と若年結核患者 22 名 (年齢 40.1 ± 14.2 歳、体重 52.2 ± 12.8 kg) であった。このうち、肝障害発現患者は、高齢結核患者では 1 名、若年結核患者では 2 名であった。肝障害発現は、INH の Rapid acetylator では肝障害の発現は認められなかったが、Intermediate acetylator において高齢患者群で 3 名中 1 名、若年患者群で 7 名中 1 名の肝障害発現が認められた。肝障害非発現患者群の INH の AUC は、高齢患者群と若年患者群間に有意な差を認めなかったが、肝障害発現患者群では高齢患者の方が高値の傾向を示した。これは NAT2 遺伝子多型による影響に、加齢がさらに影響することを示唆しているのではないと思われる。高齢結核患者では肝障害発現により注意を必要とするものと思われる。

Key Word: 高齢結核患者、Isoniazid、N-acetyltransferase(NAT2)

A. 研究目的

今日、isoniazid (INH) は結核に対する第一選択薬であるが、肝毒性との関連性が指摘されている。肝障害の発生率は、一般に 1%から 36%といわれ、死亡例もまれではない。この肝障害は投与量に相関し、高齢者やアジア人で高率であるとの報告がある。ヒトにおける INH の代

謝経路は、N-acetyltransferase(NAT2)により N-acetylisoniazid を経て、acetylhydrazine に加水分解され、肝代謝酵素のチトクローム P450 2E1 (CYP2E1)により肝毒性物質へ酸化される経路と、INH の酸化的加水分解により肝毒性の高い hydrazine が生成される経路がある。NAT2 には rapid 型、intermediate 型と slow 型に分類される

遺伝子多型が認められている。Slow acetylator では、INH の N-アセチル化が十分に行われな いため、hydrazine 生成に代謝反応が傾き、さ らに rifampicin 併用時には酵素誘導により hydrazine の生成をさらに増大させて肝障害を 引き起こすと推測されている。したがって、 NAT2 遺伝子多型と INH 誘発性肝障害の関係 を検討することは、肝毒性発現のリスクを最小 にする助けとなると思われる。

そこで、本研究では INH を含む抗結核薬で 治療されている日本人肺結核患者における肝 毒性の発現、NAT2 遺伝子多型および加齢の関 係を明らかにし、加齢を考慮に入れた INH の 遺伝子多型に基づいた投与基準が設定可能か どうか検討する。

B. 研究方法

対象は、高齢結核患者 7 名（年齢 82.1 ± 7.5 歳、体重 43.8 ± 15.7 kg, Mean \pm SD）と若年結 核患者 22 名（年齢 40.1 ± 14.2 歳、体重 52.2 ± 12.8 kg）であった。このうち、肝障害発現患者 は、高齢結核患者では 1 名、若年結核患者では 2 名であった。INH の血中濃度測定および NAT2 遺伝子多型解析のため、INH 投与開始後 6 日目の投与開始直前及び投与後 0.5、1、2、4、 7 時間、計 6 回採血を行った。また同時に、INH の尿中濃度測定ため、INH 投与開始後 24 時間 蓄尿を実施した。INH および代謝物 (N-acetylisoniazid) の血中及び尿中濃度を高速 液体クロマトグラフィー(HPLC)により測定し た。また NAT2 遺伝子多型解析は、NAT2 の 遺伝子型を現在までに報告されている日本人 における 4 つの alleles (NAT2*4, *5, *6, *7) を Invader 法により判定した。なお、本試験は 国立病院機構福岡東医療センターの倫理審査 委員会の承認を受け、文書にて同意を得た患者 のみを対象とした。

C. 研究結果

NAT2 遺伝子型解析では、高齢患者群で Rapid acetylator 4 名、Intermediate acetylator 3 名、若年 患者群で Rapid acetylator 13 名、Intermediate acet-ylator 7 名、Slow acetylator 2 名という結果 を得た。

肝障害発現は、Rapid acetylator では高齢患者群 および若年患者群のいずれも肝障害の発現は 認められなかった。Intermediate acetylator にお いては高齢患者群で 3 名中 1 名、若年患者群で 7 名中 1 名の肝障害発現が認められた。また、 Slow acetylator では若年患者群において 2 名中 1 名の肝障害発現が認められた。

肝障害非発現患者群の尿中 AcINH/INH 率及 び尿中 AcINH 濃度 ($\mu\text{g/mL}$) は、高齢患者群 並びに若年患者群には有意な差はなかったが、 肝障害発現患者群の Intermediate acetylator 2 名 (高齢患者 1 名、若年患者 1 名) の尿中 AcINH/INH 率及び尿中 AcINH 濃度 ($\mu\text{g/mL}$) において、高齢患者の方が低値の傾向を示した (それぞれ 1.64 と 3.63、36.93 と 61.51)。肝障 害非発現患者群の INH の AUC ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{hr}$) においても、高齢患者群と若年患者群には有意 な差は認めなかったが、肝障害発現患者群の Intermediate acetylator 2 名 (高齢患者 1 名、若 年患者 1 名) では高齢患者の方が高値の傾向を 示した (55.14 と 25.06)。

D. 考察

NAT2 遺伝子多型の Slow acetylator は、抗結 核薬誘発肝炎において有意に高いリスクであ ると報告されている。しかし今回 2 名という少 ない症例数であるが Slow acetylator の若年患 者において、肝障害を発現した患者と発現しな かった患者に分かれた。今回の研究により得ら れた肝障害発現と遺伝子多型の関係から Intermediate acetylator においては高齢患者群の 方が若年患者群よりも高率に肝障害を認めた。 これは NAT2 遺伝子多型による影響に、加齢が さらに影響することを示唆しているのではな

いかと思われる。この加齢による影響の機序として、肝障害発現患者群の INH の AUC が、若年患者に比し高齢患者の方が高値の傾向を示した結果から、加齢による薬物代謝能の低下により血中 INH 濃度が高くなり、アセチル化以外の酸化的加水分解により肝毒性の高い hydrazine がより多く生成されることによるものではないかと思われる。

本研究から高齢結核患者の Inter-mediate acetylator および Slow -acetylator は、肝障害発現により注意を必要とするものと思われる。

E. 結論

Isoniazid (INH) による肝障害発現では NAT2 遺伝子多型における Intermediate acetylator および Slow acetylator の人で、さらに加齢が影響することを示唆した。高齢結核患者では肝障害発現により注意が必要であるものと思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

立石正登、田尾義昭、高田昇平、宮崎正之、岩永知秋、二宮清、江頭徹、米山政男、内田信也、大橋京一：イソニアジドによる肝機能障害と NAT2 および CYP2E1 遺伝子多型との関連。第 25 回日本臨床薬理学会、静岡（平成 16 年 9 月 18 日）

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案特許

なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

高齢者における傷病中分類別医療費と薬剤費

分担協力者 津谷喜一郎 東京大学大学院薬学系研究科客員教授
研究協力者 菊田健太郎 東京大学大学院薬学系研究科大学院生
白岩 健 東京大学学生

研究要旨

ファーマコジェネティクス(PGx)を考慮した高齢者の治療により、医療経済的に効率化された医療の実現が予測されるが、それが実社会へ与えるであろうインパクトは定かではない。そこでまず、厚生労働省から公表されている統計資料を用いて疾患毎に現在費やされている医療費と投薬注射費を推計した。2002年において老人医療で特徴的な高額疾患は脳梗塞、高血圧性疾患、腎不全、骨折、糖尿病などであった。高血圧性疾患は、一般も含めた全体で考えると第一位の高額疾患(1兆4,147億円)であるが、老人医療のみでみると7,531億円と、脳梗塞(9,700億円)にはおよばない。投薬注射費では高血圧性疾患が最高額(2,304億円)であり、脳梗塞(1,239億円)がこれに次いだ。使用した統計調査は概観するには適するが、個別の疾患において検討するには、それぞれの疾患毎に疫学調査が必要である。また専門家から成るパネルによる老人に対するPGxの貢献についてのアンケートをもちいた将来予測が望まれる。

A. 研究目的

ファーマコジェネティクス(PGx)を用いることで、高齢者における薬物療法が合理化され、効率化されるであろうことが予測される。そこでのコストの面からの社会的なインパクトはどのようなものであろうか？プロジェクトの初年度として、老人医療(70歳以上)において、どの疾患項目で、医療費と薬剤費にどの程度のコストがかかっているかを解析する。

B. 研究方法

厚生労働省から公表されている、2002(平成14)年の「患者調査」と「社会医療診療行為別調査」を用いて、70歳を境として一般医療(70歳未満)、老人医療(70歳以上)に区分し、傷病中分類(119分類)毎に医療費と薬剤費を推計した。「患者調査」から1年あたりの述べ利用日数を、「社会医療診療行為別調査」から1日あたりの医療費を、それぞれ求め、これらを乗じ

ることで、年間医療費とした。薬剤費も医療費と同様の手順で算出した。

ここで「医療費」(計23.9兆円)としたものは「診療費」や「一般診療医療費」とも称され、2002年度では、「国民医療費」(31.1兆円,100%)から「歯科診療医療費」(2.6兆円,8.3%)、「薬局調剤医療費」(3.6兆円,11.6%)、「入院時食事医療費」(1.0兆円,3.2%)、「訪問看護医療費」(400億円,0.1%)の4つのカテゴリーを差し引いたもの76.8%分である。

なお、「社会医療診療行為別調査」下巻(薬剤使用状況)の特徴上、薬剤費は一般と老人を区別できない。そこで、区別をするため、同・上巻の、診療行為としての「投薬」と「注射」の費用を合計し、これを「投薬注射費」とした。「投薬注射費」には、「在宅医療」「検査」「画像診断」「リハビリテーション」「精神科専門療法」「処置」「手術」「麻酔」に要する薬の費用(その他の薬剤費)が含まれておらず、また、「投薬」

「注射」に要する薬剤以外の費用が加えられている。

なお、2002年のデータで、薬剤費は5兆4,700億円、「投薬注射費」は4兆1,300億円、となる。その差額は1兆3,400億円(24%)である。

C. 研究結果

(1) 医療費全体と老人医療費

2002年の概況をTable 1に示す。

(2) 老人医療における医療費

医療費を119の傷病中分類毎にわけ、さらに老人医療費と一般医療費にわけ、老人の医療費の多い順からソートしたグラフをAnnexに示す。またそのうち上位十疾患をTable 2に示す。年齢で区分せず、一般医療もあわせて見ると、最も高額な疾患は高血圧性疾患であり、その医療費は1兆4,147億円である。しかし、老人医療のみで見ると、高血圧性疾患の医療費は7,531億円であり、脳梗塞の9,700億円よりも低額である。

他方、一般医療では脳梗塞は2,653億円で119疾患中13位であり、老人医療ほど高額の疾患ではない。

(3) 老人医療における投薬注射費

老人医療における投薬注射費と医療費に占めるその割合をTable 3に示す。

高血圧性疾患は、119疾患中、投薬注射費が最高額を占め、医療費に占めるその割合も約3割と比較的大きい。

D. 考察

(1) データ源の特徴

「患者調査」では「主疾患」をもとに疾患区分が行われており、合併症をもつ患者はそのうちいずれかの主疾患をもとに分類される。このため、実際より、患者数が多く、あるいは少なく見積もられている可能性がある。

(2) 老人が投薬注射が多いわけではない

老人医療費は9.0兆円で、医療費全体の41%(90,120億円/222,340億円)、投薬注射費は1.6兆円で、39%(16,160億円/41,357億円)と、ほぼ同じである。全体としてみれば特に老人で投薬注射が多いわけではない。

Table 1 医療費全体と老人医療費

億円			
医療費(億円)	222,340	(100%)	
一般医療費	132,220	(59%)	
老人医療費	90,120	(41%)	
薬剤費(億円)	54,717	(25%)	
投薬注射費(億円)	41,357	(19%)	(100%)
一般	25,197	(11%)	(61%)
老人	16,160	(7%)	(39%)

Table 2 老人医療費の上位十疾患

傷病中分類	医療費 (億円)	投薬注射費 (億円)
1. 脳梗塞	9,700	1,239
2. 高血圧性疾患	7,531	2,304
3. 腎不全	3,727	367
4. その他の心疾患	3,658	478
5. 骨折	3,646	188
6. その他の悪性新生物	3,440	988
7. 糖尿病	3,260	698
8. 虚血性心疾患	3,099	546
9. 白内障	2,406	270
10. 血管性・詳細不明の痴呆	2,301	80

Table 3 老人医療における投薬注射費

	投薬注射費 (億円)	医療費に 占める割合 (%)
1. 高血圧性疾患	2,304	30.6%
2. 脳梗塞	1,239	12.8%
3. その他の悪性新生物	988	28.7%
4. 糖尿病	698	21.4%
5. 虚血性心疾患	546	17.6%
6. 関節症	527	28.0%
7. その他の心疾患	478	13.1%
8. 脊椎障害	477	23.3%
9. その他の消化器系の疾患	465	20.7%
10. 腎不全	367	9.8%

(3) 老人に対する PGx の貢献のアンケートによる予測

老人医療における薬物療法を合理化するための PGx の貢献について、専門家によるパネルを形成して、たとえば、2010 年、2020 年での、傷病中分類別の貢献可能性を予測して、コストの動向を推計することが期待される。その際、薬物療法により予防効果が期待される骨折や糖尿病などは疾患推移モデルによる解析がなされるのが望ましい。

E. 結論

老人医療では、医療費において脳梗塞が最高額であり、高血圧性疾患、腎不全、骨折がこれに続く。一般医療と比べ、脳梗塞は特徴的な高額疾患といえる。また、投薬注射費においては高血圧性疾患が最高額(2,304 億円)であった。2位の脳梗塞(1,239 億円)と比べても約 2 倍の投薬注射費であり、使用される薬の変更や合理的使用によるインパクトは大きいと考えられる。

主疾患による分類など、使用した統計データには限界もあり、より精度高い推計には、疾患毎にそれぞれ疫学調査の必要がある。

老人に対する PGx の貢献についての専門家から成るパネルのアンケートによる将来予測が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

2002年 医療費・薬剤(投薬注射)費
(一般・老人医療別)
(下: 一般医療, 上: 老人医療)

Ver.1.0 2005.3.31

疾患別年間医療費の推計¹⁾
東京大学大学院薬学系研究科 医薬経済学講座 作成

推計年間医療費(億円)

