

で多くの研究が行われている、という意見であった。

高齢者の場合は多剤併用による副作用も問題になる。問題なのは、新たな遺伝子に関する情報が同定されたときに、それにばかり注目する可能性である。しかし、血中濃度についても同時に考えなければならない。すべてのことを一緒に考慮しなければならない、ということであった。

4. Gordon Bernard, M. D., Assistant Vice-Chancellor for Research, Director, Division of Allergy, Pulmonary and Critical Care Medicine.

【ICUにおける被験者の年齢層】

Bernard氏は、acute respiratory distress syndrome (ARDS) の専門家であり、2005年にこの分野の過去100年間の発展経緯を総括する総説論文を単著で執筆している (Bernard GB. Acute respiratory distress syndrome. *Am J Crit Care Med* 2005; 172: 798-806.) Bernard氏自身の研究テーマに関する研究の実施状況と、Vanderbilt大学全体の、academic research organization (ARO) としての研究基盤について話を伺った。

Bernard氏の場合は、高齢者に特化した研究は行っていないが、集中治療室 (ICU) における患者を対象とする研究が専門領域であるため、必然的に55~58歳の患者が中心的な研究対象となり、半数ほどが比較的高齢の患者が対象となっている、ということであった。主として、ICUにおけるランダム化比較試験などを行っている。ICUに来る患者としては、敗血症、急性肺障害などが中心である。18歳未満すなわち未成年者については研究の目的との関係で必要な場

合以外は除外しているが、それ以外については、年齢によって患者や研究テーマを絞るということではない、ということであった。

【ARDS研究の状況】

Bernard氏の専門領域であるARDSの研究実施状況などについても話を伺った。最も重要なものは、NIH支援によるARDS臨床試験ネットワークを動かしている、ということであった。全国から19の研究施設がこれに参加している。Bernard氏は、これを組織しプロトコルを選択する運営委員会の委員長をしている。現在、新たなプロトコルを選出している最中である。急性肺障害における ω -3脂肪酸について研究しているが、それは、この物質が急性肺障害における炎症、その他のICUにおける臓器障害と関連していると考えており、この過程に介入することによって、急性肺障害を改善することができる可能性が高いからである。人体の脂肪はどれも ω -3脂肪酸で置き換え可能だと考えているので、理想的には ω -3脂肪酸をできるだけ早く除去すれば、病態は改善するはずである。もし ω -3脂肪酸が患者の体内でできるよりも早く除去できれば、24時間から48時間で炎症反応は改善するというエビデンスがある。肺浮腫を減らすための β 作動薬の吸入について検討しようともしている。それは、肺水クリアランスを改善するためである。現在2つのアイデアを持っている。たとえば、ICUでベンチレーターをつけると、80%がせん妄となるが、ICUでせん妄になった患者は、ならなかった患者よりも6か月間の死亡率は4倍高い。この因果関係は、より重篤な患者ほどせん妄になりやすいというだけの

ことなのかどうか、研究している。今、ICUでのせん妄を測定するツールがある。これは老年医学にとって興味深いものであろう。高齢者は、よりせん妄状態になりやすくアウトカムも悪いからである。この測定ツールは世界各国のICUで研究用に使うために、27か国語に翻訳されているが、その中に日本語も含まれているかどうかはわからない。

【その他の研究の実施状況】

Bernard氏が進めている、呼吸器疾患以外の研究の状況についても、概要を伺った。Statinについても研究を進めており、ICUに入った患者でstatinを投与している患者はすべて観察している、ということであった。ARDSでは換気機能が低下しているため、 ω -3脂肪酸を使った研究でARDSについてICUでの研究で新しい展開が期待できるだろうが、しかしstatineについては、非常にシンプルにそれを投与するだけなので、ICUに入った患者全てについてstatinを投与するグループと投与しないグループとにランダム割付するという形で、レーザー・スクリーンの射程内に入れている。これについて今後数ヶ月間取り組むことになる。

【臨床研究の実施基盤】

Bernard氏が実施しているのは、1/4が公的資金による研究、3/4が企業資金による研究である。学部全体としては、80%ほどがNIH支援または他の公的資金源による研究で、20%ほどが企業支援または寄付等によるものである。そのうちどれほどが臨床研究といえるかは不明である。1万人の患者のDNAを分析すればそれは臨床研究であるが、患者に触れることはない。本当の意味での患者を対象にした治療的研究は、25%

ほどではないかと推測している、ということであった。

Vanderbilt大学では、保健福祉省や国防総省などの政府資金あるいは企業からの資金を受けている多くの研究者がいるが、それぞれが自らのチームを組んで、リサーチ・ナースや生物統計学者などを雇用している。抗がん剤の臨床試験などでは、60名ほどのリサーチ・ナースを研究者が雇用する。臨床試験センターというユニットもあり、個々人の研究者がすべてを組織できない場合には、臨床研究センターでプロトコルを提示すれば、コスト計算、リサーチ・ナースの調達などについても支援してもらえらる。この他に、アカデミアの臨床研究を支援するための臨床研究センターもある。NIHの支援を受けているセンターが国中に100箇所ほどある。これらのセンターでは、研究資金の申請受付も行っており、申請してから3か月ほどで結果を知ることが出来る。典型的なパターンは、個々の研究者が1万~1.5万ドルほどの公的資金を受けてパイロット的な研究を実施し、その際にこの臨床研究センターからスタッフも調達してもらおう、というものである。

【アカデミアの役割】

企業による多施設研究やグローバル臨床試験に関与することもある。こうした場合に大学で請け負うのは、CROが請け負うようなデータ・マネジメントではなく、全体のコーディネーターである。すなわち、プロトコルや症例報告書のデザイン、参加施設の選出、参加施設をトレーニングして症例確保までを確実にする、といったようなことである。症例の組み入れが適切でなかった場合には、個々のケースについて参加

施設と議論して、質の良い臨床試験が実施できるようにするのが、大学の役割である。

こうした組織を ARO (academic research organization) と呼ぶことは出来るが、CRO (clinical research organization) とは異なり、施設におけるモニタリングやデータ・マネジメントのようなことは行わない。このため、例えば 3000 症例ほどを組み入れるグローバル試験を企業が実施する場合には、大学研究者はその全ての実務を担うわけではないので、企業は大学研究者との共同作業を行うのとは別に、CRO と契約して実務を担わせるといった形になる。アカデミアの任務は、データそのものを扱うことではなく、研究者をマネジメントすることである。アカデミアの医師は、医学研究者について、また疾患については CRO よりも知識があるので、各施設における研究者を確保し、組織し、統括するといったようなことが、CRO とは峻別されるアカデミアの役割ということになる。

試験のフェーズについては、Bernard 氏自身は第 II ~ III 相が主体であり、Vanderbilt 大学においてはやはり同様に第 II ~ III 相を主体としている研究者が大部分であろう、ということであった。がんの領域では第 I 相も行っている。臨床研究センターでは、薬物動態などを中心とした第 I 相試験も行っている。健常ボランティアで最大許容量を確認するといったような種類の研究は非常に稀であるが、そういった研究以外の薬物動態、薬力学試験はほとんどの種類のものを行っており、大学全体としては、あらゆる種類の臨床薬理学的研究が行われているといえる。

【IRB の運営】

IRB は 4 つあり、3 つは医学研究、1 つは行動学研究である。教育手法についての研究は他の機関よりも多い。3 つの内容は同じであり、業務をこなしていくためにこれだけの数が必要となる。4 つとも毎週 2 時間行っており、仕事量が多い。1 年間に 1200 の新規プロトコルがあり、3800 のプロトコルが常に動いている。委員に対する謝金は 1 回につき 200 ドル出している。

セントラル IRB のシステムについては、国立がん研究所 (National Cancer Institute: NCI) が実施しているが、我々はその審査プロセスに参加することはない。NCI のセントラル IRB は審査に時間がかかるので、研究者は Vanderbilt の IRB で審査を受けることを好む。また、もう一つには、NCI の同意説明文書は専門的に過ぎるので、好ましくない。普通の被験者にとっては理解できないものである。私たちの IRB は施設に IRB を持っていない施設が参加する多施設研究の参加施設がセントラルとして使っている。

IRB 審査に用いる資料は、多くのものを電子化されたシステムで取り扱っている。当初は IMEDRAS という電子システムを使うことを試みたが、それをここで稼働させるのに 1 年かかり、結果としてこれを使うことは断念した。その後、IBM 社のグループウェアであるロータス・ノートを使って、ここで使用可能なシステムとして構築した。これによって、全ての委員は電子版で資料を受け取ることができる。委員は審査結果を電子版で送り、委員会ではそれをスクリーンに映し出す。かなりの割合を電子化しているが 100% ではない。しかしプロトコル、概要書、臨床的問題についてのやり

とりなど、重要な書類は電子化している。必要に応じてスキャンすることによって電子化する。こうしたことは、保管のためにも必要であり、有用である。

IRB がプロトコルの改善に寄与しているかどうかといえば、多くのプロトコルは既に他の場所で科学的審査を受けているので、IRB ではプロトコルのレベルを上げるということはあまりない。NIH スポンサーの研究であれば、NIH の審査委員会のレビューを経ている。10~15%のプロトコルがそうした科学審査を受けずに IRB に来る。それは資金援助のない研究者主導の研究である。それらは素晴らしいものもあれば非常に悪いものもある。悪いものに対しては我々がある程度の援助をしてプロトコルを改善する。プロトコル分析担当者がプロトコルを評価する。

【ボランティア・パネル】

ボランティアのパネルについては、特に高齢者などといった形で特定したパネルを持っているわけではないが、ウェブサイトでも誰もが登録することのできるパネルのシステムがある。4000 人ほどの候補者がそこに登録されており、年齢で候補者を特定することもできる。また、研究者がそれぞれの研究領域に応じたパネルを持っており、臨床研究センターもボランティアのリストを持っている。例えばアレルギーの領域であれば、2000 人ほどのアレルギーや鼻炎の患者がデータベースに登録されている。例えば、一般的なデータベースを用いるのであれば、アレルギーというキーワードを入れればアレルギーの患者のリストを得ることができるし、アレルギーに特化したデータベースを使う場合には、例えば” people

who have FEV1 on pulmonary function of less than 80% but greater than 50%” といったような適格基準をキーワードで入力すれば、そうした患者のリストを得ることができる。

【DNA バンキング】

遺伝学的情報の活用に関しては、二つの側面がある。第一に、長期的な問題については、もし研究者が臨床試験を実施するときには何らかの遺伝学的情報に関心を持っているのであれば、同意説明文書に、「①私は自分の DNA をこの研究のために使うことに同意します。②私は私の DNA がこの研究および別の関連した研究に使われることに同意します。③私は私の DNA がいかなる研究に使われることにも同意します。」といったような文言を分けて記して、研究参加者が選択して署名を出来るようにしておく、ということである。

現在我々が着手し始めた取り組みは、Vanderbilt に来た患者全ての DNA を収集し、抽出した DNA を匿名化して保存しておくシステムを構築するということである。我々の臨床情報システムは電子化されているので、ソフトウェアを書いて、個人特定可能な情報を削除して匿名化された情報を、DNA の情報と統合することが出来るようなシステムを作っているところである。これによって、患者を特定することなく、探索的な遺伝子解析研究を行うことができる。こうしたシステムを構築することは簡単な仕事ではなく、例えば個人特定可能な情報を取り除くソフトウェアを作るだけでも 2 年かかり、DNA 情報を活用するシステムを構築するには、倫理的な問題についてもクリアしなければならないので、それに 1 年か

かる、といった具合である。学内における承認プロセスはほぼ全て完了しているので、後は、被験者保護局(OHRP:Office for Human Research Protections)に確認すべきことが残っている。このシステムは匿名化した情報を用いるので、患者の同意を取得する必要はない。これが動き出せば、毎月2万人のサンプルを取得し研究利用することができることになる。おそらく今年の5月には、このシステムを稼働させることができるだろう。

5. Lynda Lane, MS, Senior Associate in Medicine, Administrative Director, General Clinical Research Center.

【施設見学】

Lane氏は、Vanderbiltの臨床研究施設を案内してくれた。次に訪問するBiaggioni氏との共著で、Vanderbilt大学における情報技術を駆使した被験者リクルートについての論文も執筆している(Harris PA, Lane L, Biaggioni I. Clinical research subject recruitment: The volunteer for Vanderbilt research program. *Journal of American Medical Informatics Association*. 200; 12:608-13.) 施設内には、入院患者用のベッドが21と外来患者用のセンターがある。患者・健常人対象の研究用ラボ、スタッフ・ルーム、薬剤管理室、幼児の遊び場などの施設を、順に見学した。外来患者用のセンターには、化学療法の部屋、小児臨床試験の施設、また建物の端にHIV/AIDS患者に特化した診療施設もあるということである。この臨床研究施設で行われている研究は、その大部分がNIHからの公的資金を得て行う研究者主導の研究であり、企業主導の研究は一部である。施設は

1956年に建てられたもので、建物の設備は古いように見えるが、必要な設備は新しいものを備えている。

睡眠研究についての施設では、24時間の睡眠図(somnography)によって測定する装置がある。睡眠時間と酸素の消費を測定する設備もある。24時間の心拍数と血圧を測定し、そのスペクトル分析をすることもできる。

ボランティアの滞在期間は最大で2~3日間である。睡眠研究の多くは、1日の滞在で、それ以前に1度来院して事前にデータをとっておく、という形である。この施設は決して理想的な施設ではなく、ホテルの部屋で眠るといったような快適な環境でもなく、また、ボランティアの人々は研究のために1日ここに来て眠って帰っていく、という不自然な状態の中で測定されるので、ここで得られるデータは必ずしも最高の品質というわけにはいかない。しかしできるだけ、落ち着いた、慣れ親しんだ環境として感じてもらえるように工夫している。睡眠研究のプログラムはまだ新しいものであり、取り組み始めてから3年ほどである。特筆すべき施設に、Metabolic chamberと呼んでいる部屋がある。ここでは24時間酸素の吸収などを測定することがあり、世界全体でも数少ない設備であるということであった。

6. Italo Biaggioni, M. D., Professor, Medicine, Pharmacology, Director, Clinical Trials Center.

【臨床研究支援システム】

Biaggioni氏からは、Vanderbilt大学における臨床研究支援基盤のシステムがどのように構築されているか、について、スライ

ド・プレゼンテーションにより説明を受けた。Vanderbilt 大学では、臨床薬理学部門に所属する者の約半数が臨床試験に参加している、とプレゼンテーション資料にはあるが、50%というのは1999年のデータであるので、現在は少し減っているかもしれない、30%ほどになっているかもしれない、とのことであった。他の大学は基礎研究に重点を置いている機関が多いが、Vanderbilt では特に臨床研究を重視する伝統がある、とのことである。

新しい臨床試験が250件、従来からのものが1090ほど行われている。医学研究については3つのIRBが毎週委員会を開催している。

大学は医師の教育と研究をその責務とするが、医師が研究に参加することは、患者を分析的にみる力を付けるという意味で重要である。リサーチ・ナースの存在は重要である。Biaggioni氏は、研究者に対してリサーチ・ナースを配分し、臨床試験を実施するための手順に関する支援を行っている。Vanderbilt 大学では実施中の臨床試験をホームページで公開しており、患者はその情報をみて研究者にコンタクトをとり、臨床試験にアクセスすることができる。ボランティア登録制度もあり、研究者は登録されたボランティアにコンタクトをとることができる。HIPA法プライバシー規則に基づいている。3500人ほどの候補者がリクルートされるのを待っている。必要な被験者の特性をサーチして、300人が得られれば、その300人に一度にe-mailを送ることができるシステムとなっている。

MACROはIRBを合理化するための試みである。セントラルIRBのプロセスは、当初は、

ある施設において、他の施設よりも自分のIRBが良く機能しているのに何故他の施設に審査を委託するのか、という意味での抵抗があった。しかし、例えばがんの臨床試験、特に小児の場合などに、数多くの施設で行う必要がある。その場合に、ある使節ではIRBで承認されている試験を他の施設ではIRB承認がまだであるために6ヶ月待たなければならないことになる。有望な治療法があるのに何故待たねばならないのか？(NCIのシステムではIRB審査を修了して実施中の試験に、後から参加する際にも、セントラルで承認された結果が生かされる。)倫理も価値観も我々は共有しているはずなのだから、IRBを共有できないはずはない、というのがBiaggioni氏の意見であった。

7. James V. Gainer, M. D., Assistant Professor, Medicine.

【ゲノム創薬のコンセプト】

「ゲノム創薬」という言葉は日本から発せられた造語のようだが、Gainer氏の研究手法は、「ゲノム創薬」のコンセプトに通じる考え方に基づいて、疾患の遺伝学的メカニズムを解明し、治療法の開発に結びつけようと考えているようであった。Gainer氏は、高血圧と遺伝的要因について研究しているが、二つの側面から検討している、とのことである。高血圧について言えば、高血圧を引き起こすメカニズムを決定する遺伝的因子と、そのメカニズムに影響する薬剤反応性を決定する遺伝的因子は互いに関連性があり、オーバーラップする事象である。すなわち、血圧を制御するメカニズムと、血圧の制御についての遺伝的決定因子に焦点をあてている。しかし、この領域は

まだ非常に不明瞭である。
例えば、血圧の薬理遺伝学についてみると、それはレニン・アンジオテンシンのシステムと関係している。ACE の遺伝子はおそらくほとんどの疾患と関連している。薬理遺伝学においては、ACE 阻害剤、ACE 受容体拮抗剤、といったように、同様の多型が薬剤反応性との関係で研究されている。メカニズムを解明することなしに、薬剤反応性を決定する遺伝的因子を理解しようとするのは、問題を複雑にしてしまうばかりだと考える。Gainer 氏らが研究しているのは、レニン・アンジオテンシンのシステムと関連する多型の先にあるもので、メカニズムを解明することで、候補遺伝子を探ることである。カリウムの経路の変異と血流血管抵抗性が高血圧のリスクを高める可能性について研究している。また、最後に訪問する Roden 氏は、薬物によって誘発される QT 延長について検討している、ということである。

【標的遺伝子からのアプローチ】

Gainer 氏は、ノックアウト動物を用いる手法はあまり採用しておらず、遺伝的変異を検討する方法としては3つの選択肢について検討するということである。ある遺伝的変異が、転写、翻訳などについて何の影響も持たない場合もあるので、標的を同定すること、その標的と関連する機能的な変異を同定することに興味を持っている。いくつかの戦略があるが、一つには、まず、標的となる遺伝子をすべて同定する。次に、機能と関連する選択的な変異について考える、次に、機能をテストする。他には、利用可能な遺伝的変異についての hAP0-type の分析といったような方法がある。

Cristy 氏がこのインタビューの後半から参加することになるが、Cristy Ingram 氏は今回最後に訪問する Roden 氏のプロジェクトのディレクターであり、技術的な側面を担っている、ということである。このプロジェクトでは、血管拡張剤を投与した 200 人以上の人々についてのデータベースを研究資源として、これらの人々の特性についてのデータ、すなわち定義された表現型、薬物治療と関連した遺伝的因子、特に血管の反応の決定因子となるものを探索しようとするものである。

Gainer 氏は心房細動についても研究している。このプロジェクトでは、まず候補遺伝子をリストアップする。そして、NCBI を使って遺伝資源に関する全ての情報を検討する。遺伝子、エクソン、すでに同定されている SNIP などを、すべて検討する。PCR を使って範囲を広げる際には、再度シーケンスを行う。SSCP は同様の方法であり、単鎖平衡多型であり、クロマトグラムによって PQ を倍増させることができる。変異があれば、それは何の変異かをみつける。異なる DNA がみつければその部分だけをシーケンスする。最初からすべてをシーケンスすることはなく、候補遺伝子の領域のエクソンのみをシーケンスする。

民族的要因による差異についても検討しており、コーカシアン、アフリカ系アメリカ人、ヒスパニック、そして漢民族系中国人、と4つの民族的集団について SNIPS の探索をしている。4つの集団から 48 の DNA を得ている。Correal という NIH の機構では多民族の DNA のセルラインを保有しており、そこから試料を購入することもある。

遺伝的因子と表現型を関連づける研究は有

意義であるが、遺伝的因子による疾患の発症のメカニズムを十分に検討してから、標的遺伝子を明確にし、研究をデザインすることが望ましいだろう。ヒトゲノム・センター (Center for Human Genetics) では、アルツハイマー病、ハンチントン病、自閉症など、様々な疾患の様々な年齢層によるデータを保有している。こうした研究資源を利用して、適切な統計学的解析方法を活用すれば、興味深い知見を得ることができるだろう。

【年齢による影響】

ある種の SNIPs の表現型が年齢によって異なるかどうか、という設問についての Gainer 氏の見解は、そうした研究報告はいくつかあるが、それが何を意味することになるか、については現在のところまだ明確な知見は得られていない、ということであった。例えば、ある種の疾患に関連するアウトカムは、高齢者において発症率は高いだろう。説明は簡単ではないが、55 歳以上の高齢者がいて、異なる遺伝的頻度をみているときに、SNIP を死亡アウトカムと関連づけることができるのでない限り、その頻度は年齢によって異なると必ずしも期待できない。生まれたときに何かの病気を引き起こす変異は決まっているが、それがすなわち mutation となるわけではない。Mutation は民族によって異なるということはあるかもしれないが、年齢によって異なることはないだろう、という意見であった。

当然のことであるが、Gainer 氏の見解が示唆していることは、遺伝的要因の表現型の年齢による差異は、遺伝的要因が変化しているのではなく、表現型に影響を与える

他の後天的または外的な因子が関与している、ということである。すなわち、遺伝的要因の表現型の年齢差を同定していく研究アプローチの中で、表現型に影響する外的因子を同定していく手法も、今後は深める必要があることが、これらのインタビューによって、確認された。

8. Dan Roden, M. D., Professor, Medicine, Pharmacology, Director, Oates Institute for Experimental Therapeutics.

【薬理遺伝学と高齢者医療】

Roden 氏は、今回訪問した研究者の中でも特に積極的に薬理遺伝学的研究の臨床的な側面に従事している研究者であり、また、DNA データバンクの構築についてもこれをリードする中心的役割を担ってきたことから、今後の薬理遺伝学的研究の展開の方向性についても、多くの示唆に富む経験、見解について聴くことができた。不整脈についての研究が専門分野であり、古くは世界的に著名な CAST 研究に参加しており、また、近年ではこの分野における薬理遺伝学的研究の重要性、QT 延長を引き起こす因子などに関する研究成果を発表している (Roden DM. Proarrhythmia as a pharmacogenomic entity: A critical review and formulation of a unifying hypothesis. *Cardiovascular Research* 2005; 67: 419-25.; Liu K, Yand T, Viswanathan P, Roden DM. New mechanism contributing to drug-induced arrhythmia rescue of a misprocessed LQT3 mutant. *Circulation* 2005; 112:3239-46.)

Roden 氏は、高齢者薬物治療にとって、薬理遺伝学、薬物相互作用は同様に頭を悩ます問題である、と述べていた。CYP2D6 より

も 2C19 のほうが日本の方々にとっては重要であり、2C9 も重要であろうと考えているが、臨床研究において 2C19 がプロトンポンプ阻害剤にいかに関与するかを調べることはいつでも出来るけれども、臨床実践においてそれがいかに関与するかを調べることは難しい、特に高齢者は薬物に対する感受性が高いという意味では大変興味深い集団であるが、多くの場合に多剤併用している点が問題である、との意見であった。

Omeprazole は 2C19 で代謝するが、若い集団における PM と EM の差は、高齢者においては見出されなかった、という本研究班の研究結果についても、高齢者の薬物動態学的研究においては、少ない症例数における研究結果がより大きな実際の集団において応用できるかどうかという問題がある、と述べ、この問題は若い集団であっても同じなので、薬理遺伝学に共通する課題である、との認識を述べた。*Annals of Internal Medicine* に掲載された omeprazole についての日本の研究には注目しているようであったが、Roden 氏が常に考えることは、遺伝子型が異なる場合に、何故、代謝能の低い人に単に高用量を処方すればよいということにならないか、ということである。Roden 氏が、2C19 について学んだこと、あるいは研究全体から学んだことは、そもそも従来の方法では、薬剤を開発するとき正しくない用量を選んでいる、ということである。Roden 氏は高齢者についての薬理遺伝学的研究を知らないが、高齢化に伴い多くの代謝プロセスは遅くなるだろう、と推測される、すなわち、高齢者の EM は若年層の PM と同じだとすれば、高齢者の PM はさらに代謝が遅いということになるだろう、

ということであった。

Roden 氏らは、CYP2C9 と Warfarin の関係についての研究を始めている。用量と治療上の効果、副作用などについて調べる計画である。他の多くの研究は、患者を集積して追跡するのみであるが、これはあまり適切なデザインだとは思わない。Roden 氏らの研究は少し異なっており、薬剤の服用を始めた患者を全て検査するということである。何故なら、薬剤に対する認容性がないとわかった患者は早い段階でそれを知りたいからである。すでに 400 人ほどの患者について研究をしているが、多くは様々なプロトコル上の理由で除外された。遺伝的情報を含む完全なデータ・セットが得られた 295 から 300 ほどの症例が集まったところで、症例の集積はストップした。CYP2D6 と warfarin の関係は、治療開始後数週間で明らかかなものが得られる。投与を始めてすぐには変化は現われない。Warfarin は反応 substrate に時間がかかるからである。

D4 C1 における Vitamin K 受容体の sub-unit in についても調べた。Warfarin と CYP2C9 の関連性よりも大きな影響が、早期にみられた。D4 C1 は、より重要で早期に現われる、副作用と関連する因子である。CYP2C9 についてホモ接合体である人々もおり、そうした人々はずっと大きな副作用が早い時期に出るだろう。それはスペクトラムの問題である。しかし今のところ私たちはまだ warfarin 治療を受ける人々で、プロモーターの活動性が高く、D4、C1 のレベルが高いという人に出会っていない。200 人ほどの症例について、この非常に興味深い二つの遺伝子の相互関係をみることは、比較的簡単であり、統計学的にも意味のあるデータ

が得られる。しかしこれが年齢によっていかなる影響を及ぼすかはまだ不明である。Michael はこのプロジェクトの主任研究者である。Warfarin は日本で広く使われており、日本の人々にとって重要であろうと考えている。

Roden 氏らの計画は、warfarin にとって重要な遺伝子のデータ・セットのようなものを数多く蓄積することである。治療経過をみて遺伝子情報によって後ろ向きに検討する研究、前向きに層別する研究が考えられ、いずれもそれぞれの利点があるが、問題は、例えば PM に焦点をあてたときに、中間的な存在を見落としてしまうことだろう、ということである。

【DNA バンキングと生命倫理】

我々は約 2000 人のボランティア・パネルを持っている。Stein 氏の研究では、hAPO-type of beta-1 or beta-2 をみている。2つか3つの hAPO タイプを用意している。100 人中に、hAPO タイプのホモ接合体が 1 人、hAPO-type のないホモ接合体が 3 人いる。1 人の遺伝子型をタイピングするのにかかる費用は \$500 ほどであり、研究スタッフにかかるコストは \$30,000 ドルであることから比べて、それはさほど高額ではない。

Vanderbilt 大学では、大規模な DNA データベースを構築しようとしている。10 万サンプルを患者から集める予定である。こうした研究について、生命倫理の観点からは、個人の遺伝情報が明らかになることによって保険給付が得られない、仕事が得られない、といった遺伝差別の問題が懸念されている。しかし、genomics と genetics は必ずしも同じではない。ある遺伝子を持って

いるからといってそれが必ずしも発症するとは限らないし、遺伝するとは限らない。遺伝学の医学・医療・社会における意味については米国で議論の歴史があるが、こうしたことの積み重ねで、一般社会との相互理解を深めていく必要がある。

DNA バンキングのプロジェクトは、2 年前から開始したものであり、倫理委員会、学（部？）長・副学（部？）長、その他事務等々の承認を得て、外部の倫理審査、法的審査、ある部分は連邦政府の審査など、様々なレベルの審査を受けた。大学からも数十万ドルの資金が出る。

血液または抽出された DNA を保存するが、DNA 抽出には 1 件につき 40 ドルかかる。保管場所、保管方法、データベースや情報技術、匿名化作業の担当者、匿名化されたサンプルとデータの連結に関する確実性、などについて検討しなければならない。

現在、最終的な検証作業を行っている。Vanderbilt 大学では、患者のサンプルと電子化された医療記録を匿名化された状態でリンクできるような形で保管することになる。これによって、例えば糖尿病の患者 1 万人、年齢・性別・民族などでマッチングしたコントロール 1 万人、これらの DNA サンプル 2 万人分といったようなデータのセットが研究者の希望に応じて抽出できることになる。すでにある研究者がある DNA の遺伝子タイピングを行ったとすれば、そのデータを他の研究者の要望に応じて再利用できるようにすることによって、経費が重複して発生しないようにする。これはバイオインフォマティクスの技術の問題である。遺伝子のシークエンスは一生の間に、例えば生まれたときに一度調べてしまえば二度

調べる必要のないものである。

【CAST 研究と遺伝学】

最初に訪問した Stein 氏からも話があったが、Roden 氏は 1989 年に発表された、抗不整脈薬の投与によって寿命が延長できないことを証明した CAST 研究に参加しており、当時は大規模臨床試験に伴って遺伝子解析を行うという考え方もサンプルを保管しておくという考え方もなかったのに、Roden 氏は現在から考えると非常に残念に思っている、とのことであった。この件についての意見を伺った。6~7%のイベント発生率は、コーカシアンにおける CYP2D6 の poor metabolizer の割合が 6~7%であることとどう関係しているのか、という点についても尋ねた。

Roden 氏によれば、CAST 研究の参加者のサンプルは残念ながら保管されていないということであった。これに対して、患者と連絡をとって提供してもらってはどうか、あるいは親兄弟の遺伝子型を調べてはどうか、ということを行う人々がいるが、今、Roden 氏がこの経験から言えることは、これから行う臨床試験については、全て、DNA タイピングについて検討すべきだということである、とのことであった。

CAST 研究の結果が意味するところについて、Roden 氏は、CYP2D6 変異またはナトリウム・チャンネル・ブロッカーによると説明している、ということであった。

Brugada 症候群はアジア人に多い。これはナトリウム・チャンネルの機能の欠損によって起こると考えている。CAST によって明らかにされたことは、ナトリウム・チャンネルを阻害することによって死亡率が上がる可能性を示唆している。Brugada 症候群は、

ナトリウム・チャンネルが生まれつき十分に機能していない人はリスク因子を持っていることになるということを示唆している。薬剤と Brugada 症候群を組み合わせることによって、あるいは心筋虚血とナトリウム・チャンネル阻害薬を組み合わせることによって、リスクを増加させるということを示す多くの生理学的なデータがある。Roden 氏らの仮説は、ナトリウム・チャンネルの機能を損ねることに関連した多型が、突然死の罹患リスクを高める、ということである。冠動脈が突然遮断された場合、ナトリウム・チャンネルをより多く持っている人が生き延びる。これは偶然ではなく、遺伝的に決定されているものであり、現在は薬剤を投与してみなければわからないが、事前に遺伝的因子を調べることによって薬剤に対する反応性を予測できるようにする、ということが薬理遺伝学の最も興味深い課題である。

以上が、Roden 氏の CAST 研究に参加した経験と、現在の薬理遺伝学の進展、さらに Vanderbilt 大学で大規模な遺伝子データベースを構築するという事業の重責を担っている立場からの見解であった。

D. 考察

上に述べたようなインタビューの結果から、米国では、本研究班が行っているような、高齢者に特化した薬理遺伝学的研究は着目すべきものではなく、また前向きに遺伝学的要因によって層別化した臨床試験も、とりわけ進んではない実状が伺われた。その意味からも、本研究班の課題設定は、世界的にみても先進的であり、国民皆保険制度で高齢者にも手厚い医療を提供しよう

とするわが国に特徴的な課題であると考えられることもできる。また、これまでに国際誌に発表されてきた日本の研究者による薬理遺伝学的研究について、Vanderbilt大学の研究者らが着目しており、度々言及されたことから、わが国の研究成果は、薬理遺伝学的研究の伸展に大きく貢献しており、世界の第一線の研究者からも敬意をもって注目されている事実を確認することが出来た。

一方、今後の研究の発展のための基盤整備や政策的な課題という観点からは、わが国の状況は米国に著しく遅れている側面があることも重視しなければならない。米国では、Vanderbilt大学もそうであるように、多くの医療研究機関で患者の遺伝子情報を大量に収集し、DNAをバンキングし長期保存し、電子化された医療情報と連結可能匿名化してリンクさせて研究者が様々な研究に活用できるようにするという環境整備を積極的に行っている。また、ほとんどの臨床試験において遺伝子解析研究を行っているということである。Vanderbilt大学でこうした基盤整備に寄与してきた研究者の経験によれば、DNAバンキングと医療情報をリンクさせるようなシステムを構築するだけでも数年かかるということで、倫理的な問題についても、被験者保護の観点から、政府レベル、学内の意思決定機関との合意形成を図ってきたということであった。医療情報に関するプライバシー保護の行政規則も、合理的な方法で研究に適用されるため、簡略な手続きによって、患者データの幅広い研究利用が可能となっている。また、公的保険給付を受ける高齢者の疫学データベースも以前より構築されているというこ

とである。現在のところ、本研究班が実施しているような研究課題を設定したもので米国における着目すべき研究は存在しないが、視点を変えれば、米国で行われている大規模な基盤整備が着実に稼動すれば、データベース解析によって、本研究事業が課題としている遺伝的要因の表現型の年齢差についての様々な解析が容易に出来るような環境が整うかもしれないのである。

このような今後の薬理遺伝学的研究の世界的な展開を視野に入れた基盤整備という意味では、わが国が取り組まなければならない課題は多い。日本では、遺伝子解析を伴う臨床試験、DNAサンプルのバンキングなどはごく一部の研究においてしか実施されておらず、研究一般において遺伝子解析や試料の長期保存などを戦略的に行って研究資源を構築していこうとする姿勢は頻繁にみられるものではない。ボランティア・パネルの構築、インターネットを介した被験者募集の方法、研究審査委員会の合理化などの基盤整備も、Vanderbilt大学の体制は日本と比べてはるかに整備が進んで、研究事業を発展させやすい環境が整っているように見える。

わが国における研究成果が世界的にみても価値ある知見を提示してきた事実を今回の訪問で再確認したが、こうした研究の成果を、最終的に日常診療に還元しうる段階にまで育成していくためにも、今後はいっそうの研究基盤の整備が必要であるということも、今回の訪問を通して明らかになった。

E. 結論

高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報

を考慮した薬理遺伝学的研究および薬物治療プログラムの開発は、米国では進んでおらず、本研究の課題は世界的にみても先進的であり、高齢者医療の充実を目指すわが国に特有の研究課題であると同時に、その成果を世界的に還元していく価値のある課題であると考えられた。

一方、米国では、高齢者に限らず、患者医療情報や遺伝子情報のデータベース化、試料バンキング、遺伝子解析を伴う臨床試験、また臨床研究全般の基盤整備は著しく進んでいる実状が伺われた。

わが国において、高齢者に特化した薬物治療の基盤整備を進めることの重要性とともに、薬理遺伝学的研究、臨床研究全般の、基盤整備が急務であることが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報を考慮した
適正な薬物治療の基盤整備に関する研究班

平成 17 年度分担研究報告書

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 大分大学医学部教授

研究協力者 岩永 知秋 国立病院機構福岡東医療センター副院長

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

立石 正登 国立病院機構福岡東医療センター

研究要旨

抗結核薬、特に isoniazid (INH) は結核治療の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 10 名（年齢 79.6 ± 7.9 歳、体重 48.6 ± 10.5 kg、Mean \pm SD）と若年結核患者 28 名（年齢 40.7 ± 12.7 歳、体重 54.0 ± 8.6 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 2 名、若年結核患者では 3 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 5 名中 2 名で認められたが、若年患者群では認められなかった。一方 Slow acetylator では若年患者群 2 名中 1 名に肝障害を認めた。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可能性を示唆していると思われた。INH による肝障害発現の防止のためは、NAT2 遺伝子型の情報にさらに加齢の因子を加味して投与量を設定することが必要であると思われた。

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

A. 研究目的

今日、isoniazid (INH)、rifampicin、ethambutol、pyrazinamide は、結核に対す

る第一選択薬である。しかしながら、抗結核薬の合併症として、肝毒性がよく知られている。特に、INH は肝障害と関連がある

と言われており、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¹⁾。INHの投与量に相関し、高齢者やアジア人で増加するとの報告がある²⁾。ヒトにおけるINHの代謝経路のひとつは、肝代謝酵素のN-acetyltransferase (NAT2)によりN-acetylisoniazidに代謝され、N-acetylisoniazidはacetylhydrazineに加水分解される³⁾。さらにacetylhydrazineは肝代謝酵素のCYP2E1により肝毒性物質へ酸化される。他の経路は、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。NAT2には遺伝子多型が認められ、酵素活性により、rapid型、intermediate型とslow型に分類されている。Slow acetylatorでは、INHのN-アセチル化が十分に行われなため、hydrazine生成に代謝反応が傾く。さらにrifampicin併用時には酵素誘導により酸化的加水分解が増強し、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⁴⁾。

近年、中国人における抗結核薬による肝毒性発現とNAT2genotypeとの関係が報告され、NAT2genotype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り、Slow acetylatorはrapid acetylatorより重篤な肝毒性になる傾向にあると報告されている⁵⁾。したがって、NAT2genotypeと抗結核薬誘発肝炎の関係を理解することは、致命的な肝毒性発現のリスクを小さく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、NAT2genotypeおよび加齢の関係を明らかにし、INHによる肝障害発現を防ぐための日本人肺結核患者における加

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目的で実施した。

B. 研究方法

患者背景は、高齢結核患者10名(年齢79.6±7.9歳、体重48.6±10.5kg、Mean±SD)と若年結核患者28名(年齢40.7±12.7歳、体重54.0±8.6kg)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は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、各症例を、次の3つのグループにクラス分けした。

Rapid acetylator (RA-type: a homozygote of NAT2*4)

Intermediate acetylator (IA-type: a heterozygote of NAT2 * 4 and mutant alleles)

Slow acetylator (SA-type: a homozygote of mutant alleles)

なお、本研究は国立病院機構福岡東医療センター、浜松医科大学及び大分大学医学部の倫理・臨床研究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 5 名、Intermediate acetylator 5 名、若年患者群で Rapid acetylator 18 名、Intermediate acetylator 8 名、Slow acetylator 2 名という結果を得た。

肝障害発現は、高齢患者群において 2 名（いずれも Intermediate acetylator）、若年患者群においては 3 名（Rapid acetylator 1 名、Intermediate acetylator 1 名、Slow acetylator 1 名）であった。若年患者群の肝障害発現患者のうち Rapid acetylator 1 名と Intermediate acetylator 1 名は、他の抗結核薬（ピラジナミド、エタンブトール）によるものと診断された。

Rapid acetylator においては、高齢者群および若年者群のいずれにも INH によると思われる肝障害発現は認められなかった。Intermediate acetylator においては高齢患者群で 5 名中 2 名（40%）肝障害発現が認められたが、若年患者群では 8 名中いずれの患者にも認められなかった。また、Slow acetylator においては若年患者群で 2 名中 1 名の肝障害発現が認められた。

INH の体内動態においては、肝障害非発現患者群の尿中 AcINH/INH 率及び尿中 AcINH 濃度 ($\mu\text{g/mL}$) の平均値は、ともに高齢患者群と若年患者群との間には有意な差は認められなかった（それぞれ 6.09 と 5.60、151.95 と 114.35）。しかし、肝障害発現群（Intermediate acetylator 高齢者 2 名および Slow acetylator 若年者 1 名）の AcINH/INH 率及び尿中 AcINH 濃度 ($\mu\text{g/mL}$) の平均値は、高齢者および若年者いずれの患者群においても肝障害非発現患者群に比

し低値を示した（高齢者：尿中 AcINH/INH 率 3.30、尿中 AcINH 濃度 ($\mu\text{g/mL}$) 32.63、若年者：尿中 AcINH/INH 率 2.26、尿中 AcINH 濃度 ($\mu\text{g/mL}$) 43.17）。

また、肝障害非発現患者群の INH の AUC ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{hr}$) 平均値においては、高齢患者群と若年患者群には有意な差はなかったが（それぞれ 14.68 と 12.35）、肝障害発現群の AUC ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{hr}$) の平均値は、高齢者および若年者いずれの患者群においても肝障害非発現患者群に比し高値を示した（高齢者：AUC ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{hr}$) 32.44、若年者：AUC ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{hr}$) 27.04）。

D. 考察&E. 結論

NAT2 genotype 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。また我々の前年度の研究から、高齢結核患者の Intermediate acetylator および Slow acetylator は、若年結核患者に比しより肝障害発現に注意を必要とすることが示唆された。

今回の研究結果から、NAT2 genotype の Rapid acetylator においては、肝および腎機能に加齢による影響がなければ INH による肝障害は加齢による影響はなく、高齢者、若年者ともに肝障害は発現し難いものと思われた。Intermediate acetylator においては、高齢者での発現頻度が高くなる結果（40%）が得られ、加齢による影響があるものと推測された。抗結核薬誘発肝炎において高いリスクであると報告されている Slow acetylator では、若年者において 2 名中 1 名の発現（50%）が認められた。今回の高齢者患者では Slow acetylator を認めなかつ

たため、推測の範囲内であるが、Slow acetylator の患者で肝障害の発生頻度が高いとするこれまでの報告に比べると、若年という年齢の影響により発現が抑制されたのではないかと考えられる。

今回の研究では高齢者群の Intermediate acetylator のうち、肝障害発現患者は肝障害非発現患者に比し、INH の AUC ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{hr}$) の平均値は高値を示し(それぞれ 32.44 と 20.54)、尿中 AcINH/INH 率及び尿中 AcINH 濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) の平均値は低値を示した(それぞれ 3.30 と 4.90、32.63 と 150.48)。このことから、Intermediate acetylator の高齢者の肝障害発現に関して、NAT2 遺伝子型の変異だけではなく加齢による肝機能低下が影響しているものと推測される。

今後、対象患者を増やし肝障害発現物質と思われる hydrazine 生成増加を検証する必要があるが、今回の研究から、INH による肝障害発現の防止のためは、NAT2 genotype の遺伝子解析を行い遺伝子型にあった投与量を設定することが必要である。特に Intermediate acetylator であれば高齢者は若年者よりも INH の投与量を減量するなどの注意を払う必要があると思われる。

文献

- Moulding, T. S., Redeker, A. G. and Kanel, G. C.: Twenty isoniazid-associated deaths in one state. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 140:700-705(1989)
- Black, M., Mitchell, J. R., Zimmerman, H. J., Ishak, K. G. and Epler, G. R.: Isoniazid-associated hepatitis in 114 patients. *Gastroenterology* 69:289-302(1975)

- Ohno, M., Yamaguchi, I., Yamamoto, I. et al.: Slow N-acetyltransferase 2 genotype affects the incidence of isoniazid and rifampicin-induced hepatotoxicity. *Int. J. Tuberc. Lung. D.* 4: 256-261(2000)
- Woo, J., Chan, H. S., Walubo, A. and Chan, K. C.: Hydrazine-a possible cause of isoniazid-induced hepatic necrosis. *J. Medicine.* 23:51-57(1992)
- Huang, Y. S., Chern, H. D., Su, W. J., et al.: Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology.* 35:883-889(2002)

F. 研究発表

1. 論文発表

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 遺伝子多型との関連。第 26 回日本臨床薬理学会、別府(平成 17 年 12 月 3 日)、臨床薬理 36(Suppl): S263, 2005

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許申請

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報を考慮した
適正な薬物治療の基盤整備に関する研究班

平成 17 年度分担研究報告書

糖尿病薬使用症例の分析

分担研究者 景山 茂 東京慈恵会医科大学教授

研究要旨

使用頻度の高い経口糖尿病治療薬であるスルホニル尿素類のグリベンクラミドおよびグリメピリド、速効型インスリン分泌促進薬のナテグリニド、 α グルコシダーゼ阻害薬のアカルボースおよびボグリボース、インスリン抵抗性改善薬のピオグリタゾン、およびピグアナイド類のメトホルミンを対象に添付文書では高齢者がどのように扱われているかを調査した。メトホルミンのみで、高齢者に対する使用は禁忌となっているが、他の薬剤ではいずれも慎重投与とされている。

A. 研究目的

近年糖尿病患者は増加の一途を辿っている。また、人口の高齢化に伴って高齢者の糖尿病患者が増加している。高齢者では生体の全般的機能低下により同一薬物による副作用の発現の頻度と程度が若年・成人とは異なることがある。そこで、昨年度は最近 5 年間に市販された糖尿病治療薬の中から使用頻度の高いインスリン抵抗性改善薬ピオグリタゾン（アクトス®）とスルホニル尿素類グリメピリド（アマリール®）を取り上げ、副作用の頻度と年齢との関連を調査した。この結果、ピオグリタゾン（アクトス®）ではこの薬物の有する水・ナトリウム貯留作用による心不全と浮腫は高齢者に多かった。

そこで、本年度は経口糖尿病治療薬を対

象に添付文書上では高齢者がどのように扱われているかを調査した。

B. 研究方法

使用頻度の高い経口糖尿病治療薬であるスルホニル尿素類のグリベンクラミド（オイグルコン®、ダオニール®）、およびグリメピリド（アマリール®）、速効型インスリン分泌促進薬のナテグリニド、 α グルコシダーゼ阻害薬のアカルボース（グルコバイ®）およびボグリボース（ベイスン®）、インスリン抵抗性改善薬のピオグリタゾン（アクトス®）、およびピグアナイド類のメトホルミン（メルピン®）を対象に添付文書上の高齢者の扱いを調査した。

（倫理面への配慮）

本研究は、既に報告されている文献調査

のため該当しない。

C. 研究結果

1. スルホニル尿素類

1) グリベンクラミド (オイグルコン[®]、ダオニール[®])

グリベンクラミドの添付文書上における高齢者の扱いは慎重投与とされている。「高齢者では、生理機能が低下していることが多く、低血糖があらわれやすいので、少量から投与を開始し定期的に検査を行うなど慎重に投与すること」と記載されている。

2) グリメピリド (アマリール[®])

グリメピリド (アマリール[®]) の添付文書上における高齢者の扱いは慎重投与とされている。「高齢者では、生理機能が低下していることが多く、低血糖があらわれやすいので、少量から投与を開始し定期的に検査を行うなど慎重に投与すること」と記載されており、グリベンクラミドと全く同一である。

2. 速効型インスリン分泌促進薬

1) ナテグリニド (スターシス[®])

ナテグリニド (スターシス[®]) の添付文書上における高齢者の扱いは慎重投与とされている。「低用量 (例えば 1 回量 60 mg) から投与を開始するとともに、血糖値に留意するなど、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。[一般に高齢者では生理機能が低下している。]」と記載されており、インスリン分泌を促進するグリベンクラミドおよびグリメピリドのスルホニル尿素類とほぼ同様であるが、具体的な開始用量も本薬では記載されている。

3. α グルコシダーゼ阻害薬

1) アカルボース (グルコバイ[®])

アカルボース (グルコバイ[®]) の添付文書上における高齢者の扱いは慎重投与とされている。「高齢者等忍容性の低下が懸念される患者に対しては低用量 (1 回 50 mg) から投与を開始し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。」と記載されており、インスリン分泌を促進する薬物と同様の扱いである。また、ナテグリニドと同様に具体的な開始用量も本薬では記載されている。

2) ボグリボース (ベイスン[®])

ボグリボース (ベイスン[®]) の添付文書上における高齢者の扱いは慎重投与とされている。「一般に高齢者では生理機能が低下しているため、低用量 (例えば 1 回量 0.1 mg) から投与を開始するとともに、血糖値及び消化器症状の発現に留意するなど、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること」と記載されており、インスリン分泌を促進する薬物と同様の扱いである。また、ナテグリニド及びアカルボースと同様に具体的な開始用量も本薬では記載されている。

4. インスリン抵抗性改善薬

1) ピオグリタゾン (アクトス[®])

ピオグリタゾン (アクトス[®]) の添付文書上における高齢者の扱いは慎重投与とされている。「一般に高齢者では生理機能が低下しているため、1 日 1 回 15 mg から投与を開始するなど、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること」と記載されており、インスリン分泌を促進する薬物及び α グルコシダーゼ阻害薬と同様の扱いである。また、ナテグリニド、アカルボース及びボグリボースと同様に具体的な開始用量も本薬では記載されている。

5. ビグアナイド類

1) メトホルミン (メルビン®)

メトホルミン (メルビン®) の添付文書上における高齢者の扱いは禁忌とされている。

「一般に高齢者では腎・肝機能が等が低下している。腎機能低下による本剤の排泄の減少、肝機能低下による乳酸の代謝能の低下が乳酸アシドーシスをあらわれやすくすることがあるので、高齢者には投与しないこと」と記載されている。

D. 考察

作用機序の異なる5系統の経口糖尿病治療薬において、高齢者の添付文書上の扱いはビグアナイド類のメトホルミンでは禁忌、他の薬物ではいずれも慎重投与と位置づけられている。

ビグアナイド類の薬物としてはかつてフェンホルミンが用いられていたが、フェンホルミンは現在用いられているメトホルミンに比較して乳酸アシドーシスの頻度が高い。また、1970年に報告されたUGDP (University Group Diabetes Program) 研究により、フェンホルミンを投与されていた患者は、インスリン療法を受けていた患者およびプラセボを服用していた患者に比較して心血管死亡率が高いことが報告された。米国では1970年代にフェンホルミンが発売中止になって以来、ビグアナイド類は暫く全く用いられなかった。1994年にFDAはメトホルミンを承認したが、メトホルミン (Glucophage®) の添付文書における禁忌は、(1) 腎機能低下 (男性: 血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上、女性: 血清クレアチニン 1.4 mg/dL 以上)、(2) ヨード造影剤の使用時、(3) 本薬剤に対する過敏

性、及び(4) 急性・慢性のアシドーシス、であり、高齢者は含まれていない。

1990年代の半ば、わが国のメトホルミンの使用料は著しく少なく、売上高から全国で数千人程度と推測されていた。その後、メトホルミンにはインスリン抵抗性改善作用のあることが明らかにされ、また、1998年にはUKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) により肥満を伴った糖尿病におけるメトホルミンの有効性が検証され、世界的にメトホルミンの使用は急増している。また、わが国の糖尿病の有病率は近年著しく増加しており、とりわけ高齢者における頻度が高い。年齢層毎のメトホルミンのリスクとベネフィットの比較考量が必要であろう。

スルホニル尿素類のグリベンクラミドおよびグリメピリドにおいては、高齢者では低血糖があらわれやすい、という表現が用いられているが、他の薬物では、高齢者では生理機能あるいは忍容性が低下しているので少量から投与すべし、という表現が用いられている。高齢者では低血糖症状の発現が鈍くなるという特徴があるが、これについては述べられていない。

E. 結論

作用機序の異なる5系統の経口糖尿病治療薬の添付文書における高齢者の扱いを調査した。メトホルミンのみで、高齢者に対する使用は禁忌となっているが、他の薬剤ではいずれも慎重投与とされている。

F. 健康危険情報

なし