

図3 ヒプスアリスミア

両側多焦点性の高振幅徐波が持続して出現し、その上に両側多焦点性の棘波が重畳している。

## 6 サプレッション・バースト

サプレッション・バースト (suppression-burst; S-B) は、 $\theta$  および  $\delta$  波、時に速波・棘波が混在する波の群発と、その間に介在する相対的静止期 (おもに  $10 \mu\text{V}$  以下の抑制脳波) を繰り返すパターン、と定義される (図 4)。

年齢依存性てんかん性脳症の一つである早期乳児てんかん性脳症 (early infantile epileptic encephalopathy) では、覚醒、睡眠にかかわらずサプレッション・バーストパターンを認める。この脳波パターンは各種の麻酔の際に特定の麻酔深度で普通にみられるが、それ以外でも重篤な意識障害の際に認められる。無酸素性脳症、特に無酸素性昏睡で出現することが多く、その他、急性薬物中毒・未熟児・全般性強直間代発作直後の時期などにもみられる。無酸素性脳症などの脳器質障害で認められた場合の予後は悪い。未熟児のものは成熟とともに消失する。中枢抑制薬による急性中毒では薬物の影響が消失すれば改善し、発作直後にみられるものも合併症がなければ予後はよい。

## 7 Roland 発射 (RD)

Roland 発射 (rolandic discharge; RD) は、中心部から側頭中部にかけて出現する棘波あるいは鋭波で、局在が中心前回と中心後回を合わせた Roland 野であるため Roland 発射とよばれる (図 1-8)。一側性が  $60\sim 70\%$  で、両側性であっても左右非同期性である。波形は单相 (陰性波)・二相

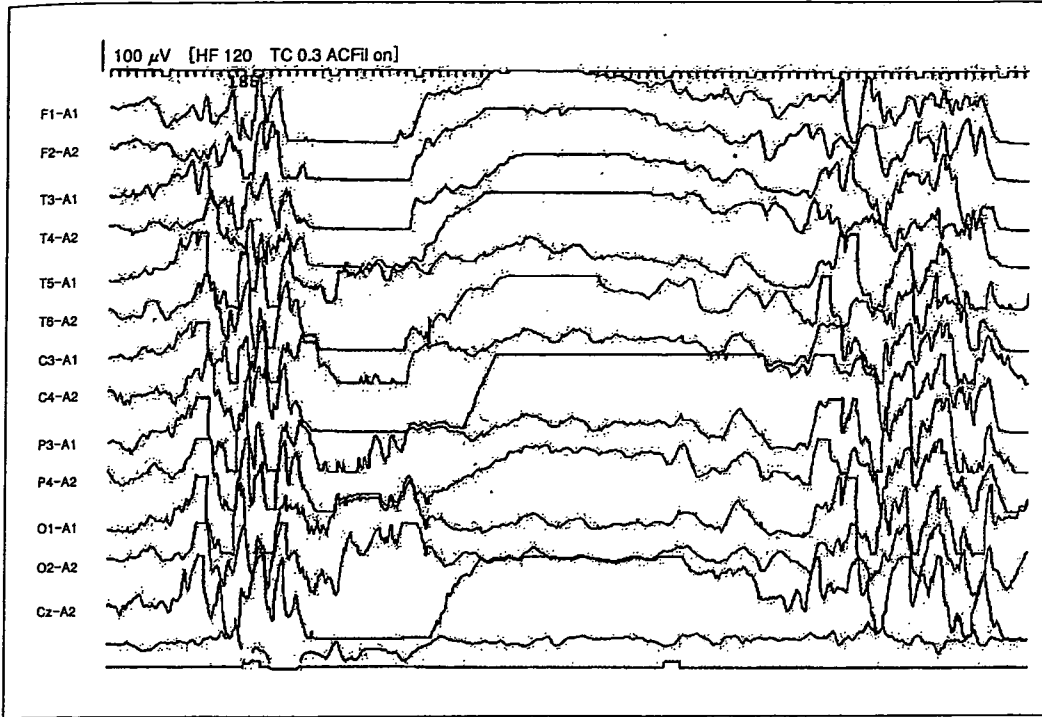


図4 サプレッション・バースト

高振幅徐波が両側広汎性非同期性に出現し、その上に両側多焦点性の棘波が重畳している2~3秒程度の群発発射ののちに、低振幅化した脳波発射が5~6秒続くパターンを繰り返し認める。

Mini-Lecture 2

Roland 棘波(RD)の出現時期は？  
 RDは小児にもみられ、小児期発症には特異的な傾向がある。RDを認めることで有名なCohen症候群は、前頭部に棘波をもつ小児てんかん(Cohen childhood epilepsy with rolandic spikes - CCECTS)と特異的な高頻回性で知られる。しかしRDはCCECTSに特異的なものではない。その他のてんかん症候群、特にRolandic、陰性棘波などの症候群、無症候の異常性にも出現し、一般小児の15%、RD発症者の40%、小児期では約10%に認められ、CCECTSを意味する脳波上の一種の表現型と考えられている。

性(陰性波、陽性波)・三相性(小さな陽性波、陰性波、陽性波)のあまり尖突でない棘波あるいは鋭波で、しばしば後続する陰性徐波を伴う。覚醒時にも出現するがnon-REM睡眠の第三・四段階の出現頻度が最も高く、Roland野を越えて広汎化する。第一・二段階、REM段階、覚醒時の順に減少し、睡眠時だけ出現し覚醒時には認められない場合もある。

### 3 老年期の脳波(図 7)

60 歳以降の老年期の脳波では、年齢とともに脳機能が低下するため、 $\alpha$  波の周波数は 8 Hz 前後と遅くなり、振幅も低くなる。約 20% では 8~9 c/sec の単調なリズムの  $\alpha$  波がほぼ全誘導に出現するといわれる。20~50 歳で徐波成分が目立つのは 10% 以下であるが<sup>1)</sup>、老年期には徐波の出現頻度が増し、しばしば 5~7 Hz の  $\theta$  波が散発性に出現するようになる。開眼により後頭部の  $\alpha$  波が抑制される現象 ( $\alpha$ -blocking) は大脳皮質の興奮、抑制と関連しており、加齢とともに脳機能の低下が認められるため、 $\alpha$ -blocking 出現率は有意に低下する。前頭・後頭部に速波が多く認められるが、速波の出現は一般に脳機能の低下とは無関係であり、速波の出現頻度は加齢とともに減少する場合と増加する場合がある。

---

## 文 献

---

- 1) Gibbs FA, Gibbs EL, et al.: *Atlas of Electroencephalography*. Vol.1. In: Clancy RR, Chung HL, Temple JP (eds) 1950; 82-97
  - 2) Cobb WA: The Normal Adult EEG. In: Hill D, Parr G (eds), *Electroencephalography*. 1963; 232-249
  - 3) Petersen I, Eeg-Olofsson O, Sellden U: Paroxysmal activity in EEG of normal children. In: Kellaway P, Petersen I (eds), *Clinical Electroencephalography of Children*. 1968; 167-88
  - 4) Lindsley DB: A longitudinal study of the occipital alpha rhythm in normal children; frequency and amplitude standards. *J Genet Psychol* 1939; 55: 197-213
-



# 光刺激で誘発される脳波異常

高橋幸利

## 1 検査方法

点滅ストロボ光を用いた間欠的光刺激誘発は脳波検査に必須である。

覚醒時に、18 Hz 点滅光で、①閉眼と同時、②閉眼後、③開眼、の三つの状態で検査したのち、光突発脳波反応 (photoparoxysmal response : PPR) (*Mini Lecture 1* 参照) 陽性例では、PPR の誘発される下限と上限の周波数を決定するための検査に進み、3~33 Hz 程度の範囲での光刺激を行う<sup>1)</sup>。

検査者は PPR が出現したときには直ちに光刺激を止める必要がある。

PPR 陽性例では光感受性があると判断し、てんかん症候群診断や、発作誘発病態の考察、発作予防への取り組みに大きな情報となる<sup>2,3)</sup>。

## 2 光刺激で誘発される脳波反応

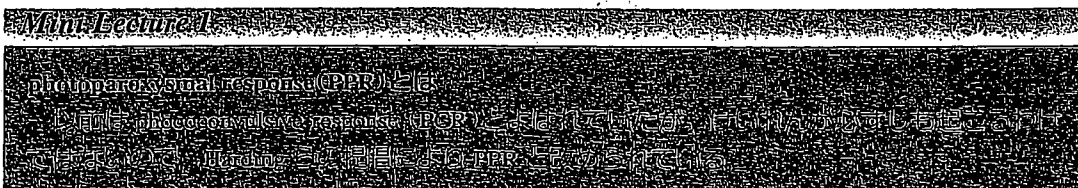
間欠的光刺激時に認められる脳波変化には、①光突発脳波反応 (PPR)、②光ミオクロニー反応 (photomyoclonic response : PMR)、③光駆動反応 (photic driving : PD) などがある。てんかんとの関係で重要なのは PPR である<sup>4)</sup>。

### a 光突発脳波反応 (PPR)

PPR は、全般性ないしは両側広汎性に誘発される脳波反応で、光刺激終了後も 0.1 秒から数秒程度、遷延持続 (outlast すると表現する) して観察される特徴を有する。誘発される脳波の形としては 3 Hz 前後の棘徐波複合のバースト、4~7 Hz 棘徐波複合、多棘徐波複合、棘波、高振幅徐波などがある (図 1-1~図 1-4)<sup>4)</sup>。

PPR が認められる症例は光感受性があると判断され、光による反射発作をきたす可能性を考える。そのためテレビ視聴やビデオゲームによる娯楽には注意を促す必要がある。PPR を有するてんかん症例の光感受性発作治療では、バルプロ酸ナトリウムの投与が有効なことが多い<sup>2,3)</sup>。PPR はてんかんのない正常人にも認められ、体質性光感受性者 (constitutional photosensitivity : CP) とよぶ。よって PPR があっても必ずしもてんかんとはいえないので注意をされたい。

PPR は当センターてんかん症例の 1.7% にみられ、11~15 歳が 4.3% と最も頻度が高くなる年齢帯である<sup>5)</sup>。てんかん症候群ごとに PPR が出現・消退する年齢に特徴があり、てんかん診断の参考ともなる (図 2)。乳児重症ミオクロニーてんかん (severe myoclonic epilepsy in infancy ; SMEI) では乳児期から PPR が出現し、幼児期に消退することが多い。PPR があるがてんかん発作のな



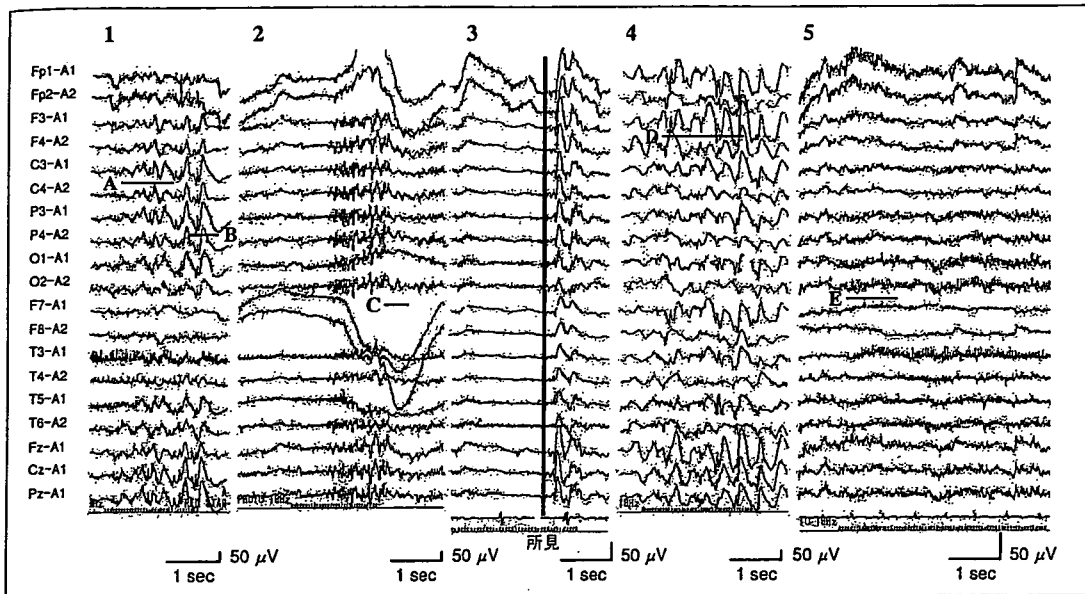


図1 光突発脳波反応 (PPR)の脳波所見

- 1 : 18 Hz の間欠的光刺激により両側広汎性に棘徐波複合が連続して出現し(A), 刺激終了後も反応が outlast する(B).
- 2 : 18 Hz の間欠的光刺激により両側広汎性に棘波が連続して出現し, 刺激終了後も反応が outlast する(C).
- 3 : 18 Hz の間欠的光刺激により両側広汎性に棘徐波複合が出現し, 刺激終了後も反応が outlast する.
- 4 : 18 Hz の間欠的光刺激により両側広汎性に徐波が連続して出現し, 前頭部などでは棘波が重畳する(D). そして刺激終了後も反応が outlast する.
- 5 : 18 Hz の間欠的光刺激により両側後頭部に約 18 Hz の低振幅速波が連続して出現し(E), 刺激終了後はすぐに消退する.

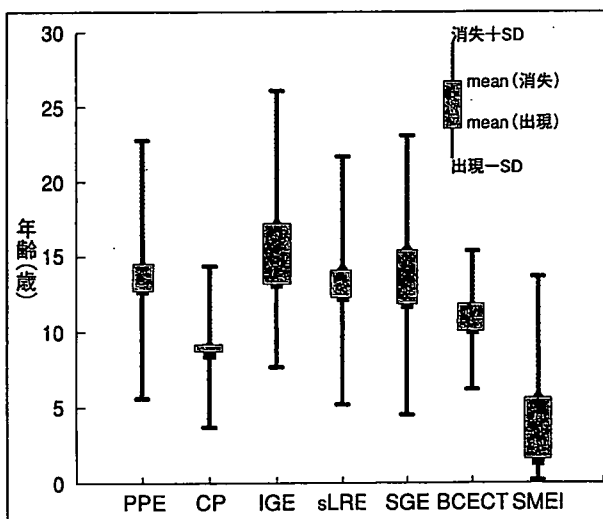


図2 てんかん症候群分類と光突発脳波反応 (PPR)

てんかん症候群ごとに PPR が出現する年齢帯が異なる。

PPE(pure photosensitive epilepsy): 純粋光感受性てんかん, CP(constitutional photosensitivity): 体質性光感受性, IGE(idiopathic generalized epilepsy): 特発性全般てんかん, sLRE(symptomatic localization related epilepsy): 症候性局在関連性てんかん, SGE(symptomatic generalized epilepsy): 症候性全般てんかん, BCECT(benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes): 中心側頭部脳波焦点を伴う良性小児てんかん, SMEI(severe myoclonic epilepsy in infancy): 乳児重症ミオクロニーてんかん。

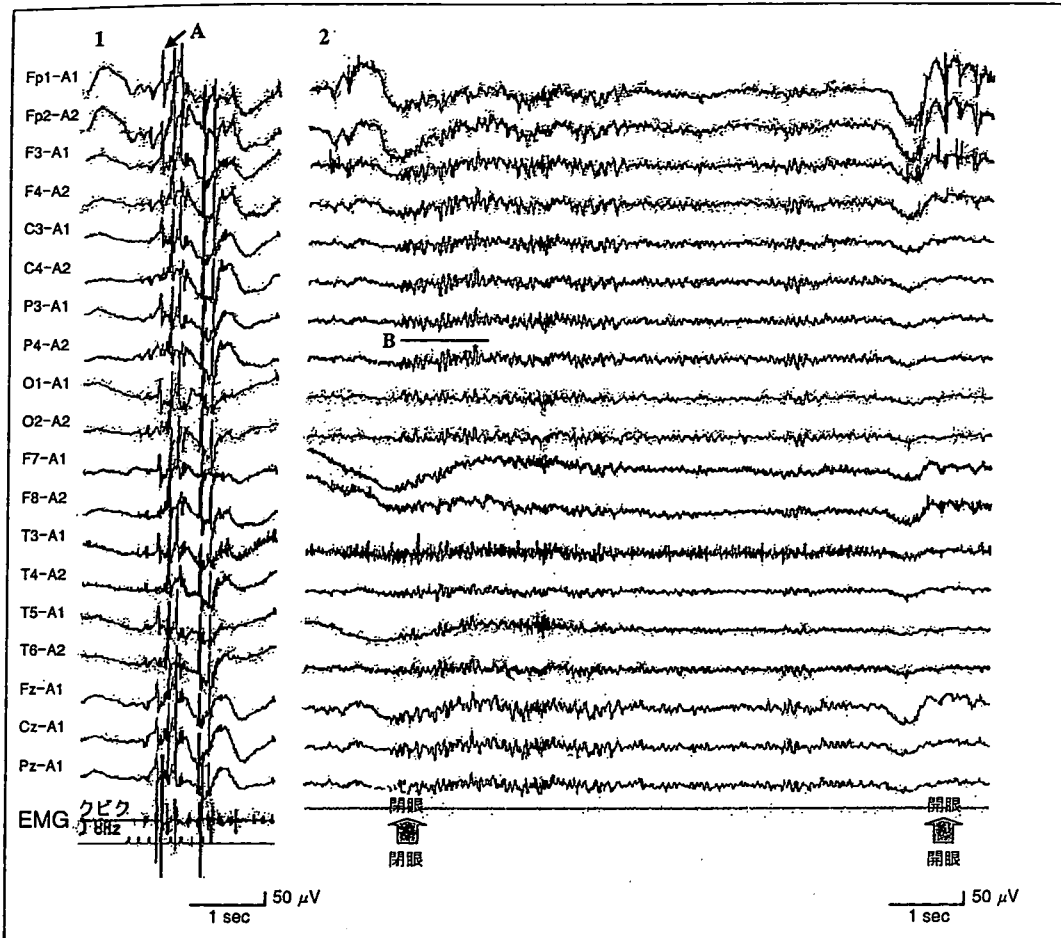


図3 ミオクロニー発作と scotosensitivity\*

- 1 : 18 Hz の間欠的光刺激により両側広汎性に不規則な徐波が誘発され、ミオクロニー発作によるアーチファクトが重畳する(A).
  - 2 : 閉眼により両側広汎性に棘波が連続して出現し(B)、開眼により消退する(scotosensitivity).
- \* : Mini Lecture 2 参照.

Mini Lecture 2

scotosensitivity とは

PPR の発作性は通常強い点状光を受けることにより誘発されるが、そのほか両側性のものには、光が遮られることが原因となって、PPR と同様の波形発作が誘発される症例がある。そのような両側性 scotosensitivity とは(図が示す)

い CP では 7~9 歳頃に, その他の光感受性てんかんは 10~18 歳頃に出現しやすい。

**b 光ミオクロニー反応(PMR)**

前額部の誘導中心にみられる反応で, 前額部や眼球の光刺激に対する反応を拾ったもので, 脳波成分ではないと考えられている。

アルコール離脱や不安の強い症例でまれにみられる。

**c 光駆動反応(PD)**

後頭部にみられる反応で, occipital spikes ともよばれる<sup>4)</sup>。visual evoked potential と考えられていて, 通常は間欠的光刺激の周波数と一致し(図 1-5), -outlast することがない。

**3 光刺激で誘発される発作**

間欠的光刺激時にてんかん発作が認められることがあり, ミオクロニー発作(図 3-1)や, 非定型欠伸, 部分発作などが報告されている。

---

## 文 献

---

- 1) DGA Kasteleijn-Nolst Trenit?, Photosensitivity in epilepsy, Electrophysiological and clinical correlates. *Acta Neurol Scand* 1989; **80** (Suppl 125): 1-149
  - 2) 高橋幸利: 光感受性発作の予防と光感受性てんかんの治療. 柳沢信夫, ほか, (編), *Annual Review 神経* 2006. 2006; 302-308
  - 3) 高橋幸利: 光感受性てんかんの診断・治療ガイドライン. *てんかん研究* 2005; **23**: 171-175
  - 4) Fisher RS, Harding G, et al.: Photic- and pattern-induced seizures: a review for the Epilepsy Foundation of America Working Group. *Epilepsia* 2005; **46**: 1426-1441
  - 5) Shiraishi H, Fujiwara T, et al.: Photosensitivity in relation to epileptic syndromes; a survey from an epilepsy center in Japan. *Epilepsia* 2001; **42**: 393-397
  - 6) Agathonikou A, Koutroumanidis M, Panayiotopoulos CP: Fixation-off (Scoto) sensitivity combined with photosensitivity. *Epilepsia* 1998; **39**: 552-555
-

# ファルマシア

別刷

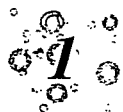


# スティーブンス・ジョンソン症候群/ 中毒性表皮壊死融解症と遺伝子多型

鹿庭なほ子

Nahoko KANIWA

国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部第三室長



## はじめに

薬物による重篤な副作用の1つに、スティーブンス・ジョンソン症候群(Stevens-Johnson syndrome; SJS)及び中毒性表皮壊死融解症(toxic epidermal necrolysis; TEN)がある。両副作用は致死率が高く、また眼や肺に重い後遺症が残ることがあり、常に救済制度で救済される副作用被害の第1位を占めている。いずれも、薬物服用後数日から数週間後に発症する主としてT細胞伝達性の遅延型アレルギーとされる反応で、<sup>1)</sup> 高熱、目・口腔内・外陰部などの粘膜疹及び皮膚の発疹・水疱・剥離を主症状とし、しばしば肝その他の臓器障害を伴う。全身の10%以上に表皮の壊死性障害を認める場合をTEN、それ以下の場合をSJSとする。<sup>2)</sup> SJS/TENは発症率こそ低いものの、80%以上の医薬品が発症原因と成り得ることが知られており、発症を予測することが難しい副作用である。

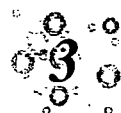
本稿では、SJS/TENの発症と関連する遺伝子マーカーに関する最近の研究を中心に紹介し、最後に国立医薬品食品衛生研究所(国立衛研)・医薬安全科学部が、SJS/TEN発症に関連するバイオマーカーの探索的研究を行うために構築した症例集積システムに触れてみたい。



## 原因薬物

本題に入る前に、2005年以前の約2年間に厚生労働省へ報告された905件から、SJS/TENの原因薬物に関する集計を見てみよう。なお、この数値には重複があり専門家により医薬品との因果関係が否

定的と評価された症例も含まれている。被疑薬としては、市販感冒薬・消炎鎮痛剤が25.5%、抗生物質・合成抗菌薬が36.4%、抗癌薬が15.7%、アロプリノールが6.7%を占め、抗癌薬ではカルバマゼピンが多く、全体に占める割合は6.7%であった。SJS/TENの発症率及び原因薬物には地域差が見られ、台湾における発症率は8人/100万人/年で、ヨーロッパにおける発症率2~3/100万人/年よりも高く、<sup>4)</sup> また台湾では被疑薬に占めるカルバマゼピンの割合は25~33%であるのに対し、<sup>4)</sup> ヨーロッパでは5~6%に過ぎない。<sup>5)</sup> 一方、日本ではSJS/TENとして年間約400例の報告があり、発症率も被疑薬に占めるカルバマゼピンの割合もヨーロッパの値に近い。このような発症率や原因薬物における地域差や民族差は、これから述べるSJS/TEN発症と関連する遺伝子多型の民族差の現れとみることができるかもしれない。



## SJS/TENと遺伝子多型に関する最近の研究

2004~2005年にかけて、台湾の中央研究院生物医学研究所の所長、陳垣崇(Y. T. Chen)博士らのチームは、台湾の漢民族を対象に行った、カルバマゼピン<sup>6)</sup>とアロプリノール<sup>7)</sup>によって誘発されるSJS/TENに関するケース・コントロール研究の成果として、オッズ比(集団間の相対危険を表す比)が500以上に達する驚異的な遺伝子マーカーを報告した。原因薬物により、HLAの異なるタイプが遺伝子マーカーとしてSJS/TENの発症と関連していることが示され、それらの遺伝子マーカーの頻度が漢民族以外では低いことから、SJS/TEN発症に関連する遺伝子マーカーには、薬物及び民族特異性があ

る可能性が示唆された。なお、HLAは主要組織適合抗原複合体(MHC)とも呼ばれる白血球の血液型を決める human leukocyte antigens をコードする遺伝子で、第6染色体の短腕に存在する。そのクラスI領域には、HLA-A、HLA-B、HLA-Cなどの遺伝子座があり、それぞれに相当数の遺伝子型(HLA-B\*1502等と記載)が存在する。

## 1. カルバマゼピン

Chenらのチームは、台湾における漢民族を対象にして、カルバマゼピンでSJS/TENを発症した患者44人、また対照群として同薬物を3か月以上服用しても副作用を発症しなかった101人及び健常人93人による、ケース・コントロール研究を行った。<sup>4)</sup> 彼らは、シトクロムP450のSNP(single nucleotide polymorphism)を含む157個のSNPをMALDI-TOF-MSでタイピングし、またHLA-A、HLA-B、HLA-C及びHLA-DRB1をシーケンシングでタイピングした。その結果、薬物代謝関連のSNPでは、患者群と対照群で頻度に差のあるものはなかったが、HLA-B\*1502の頻度が患者群で高く対照群で低いことが判明した。HLA-B\*1502は、患者群をスクリーニングで正しく患者と判定する確率(感度, sensitivity)が100%、非患者群をスクリーニングで正しく患者ではないと判定する確率(特異性, specificity)が97%で、非常に優れたSJS/TENの発症予測マーカーということができた。

さらに彼らは、上記の44人に加え16人のSJS/TEN患者を追加し、また、13人の薬剤性過敏症候群(drug-induced hypersensitivity syndrome; DIHS)、18人の紅斑丘疹型発疹(maculopapular exanthema; MPE)を含む合計91人の重症薬疹患者と対照群(患者144人+健常人93人)を対象として、EPHX1(epoxide hydrolase 1)を含む代謝酵素関連遺伝子のSNPのタイピング、及びHLAアレルのタイピングを行った。<sup>7)</sup> その結果によれば、HLA-B\*1502はSJS/TENとのみ強い関連を示し、他の薬疹とは関連がなかったという。また彼らは、HLA領域のミニサテライトVNTR(variable number of tandem repeat)やSNPとSJS/TENとの関連の強さから、SJS/TENと関連するHLA領域をHLA-Bを含む85 kbに絞った。なお、患者群の中に1名

HLA-B\*1502を有せずHLA-B\*1558を保有していた患者がおり、HLA-B\*15に共通の構造がSJS/TENの発症と強い関連があることが示唆されている。

薬物動態関連の遺伝子多型の頻度は東アジアの民族間で類似しているのに対して、HLA-B\*1502は日本人ではほとんど検出されず、<sup>8)</sup> また白人においても頻度は1~2%であるといわれており、HLAタイプの頻度は民族差が著しい。<sup>9)</sup> Roujeauらは重症薬疹の研究プロジェクト、RegiSCARを立ち上げたが、彼らはヨーロッパでカルバマゼピンによりSJS/TENを発症した患者12名について、HLA-Bのタイピングを行った。<sup>9)</sup> 彼らのサンプルでは、12人中4人の患者がHLA-B\*1502を有していたが、面白いことにこれら4人の出生地は全員アジア(中国、東南アジア、リユニオン島(マダガスカルの東方海上にある島))であった。残りのヨーロッパ出身の患者では、HLA-B\*1502は検出されなかった。これで、HLA-B\*1502がSJS/TENの発症と関連があることは再確認されたわけだが、中国人、東南アジア人では遺伝子マーカーと成り得ても、白人ではマーカーとは成り得ないことも判明した。AlfirevicらによるSJS/TEN患者2名を含む白人の重症薬疹患者20名と43名の対照患者を対象にしたケース・コントロール研究においても、HLA-B\*1502保有者は検出されなかった。<sup>10)</sup> ただし同研究からは、発症を抑制している可能性のある因子としてHLA-B\*0702が検出された(オッズ比0.083)。HLA-B\*0702を導入したトランスジェニックマウスでは、抗原刺激に対しヘルパーT細胞が主としてTh2型の反応を示し、重症薬疹がTh1型とされることから、HLA-B\*0702による発症抑制の説明が可能であるという。<sup>10)</sup>

以上より、台湾の漢民族以外ではカルバマゼピンで誘発されるSJS/TENの発症と関連する遺伝子マーカーは、まだみいだされていないといえよう。

## 2. アロプリノール

Chenらのグループは、カルバマゼピンと同様にアロプリノールによって発症したSJS/TEN患者21人を含む51人の重症薬疹の患者と、アロプリノールを6か月以上服用しても副作用を発症しなかった135人の患者によるケース・コントロール研究を行った。<sup>6)</sup> その結果、HLA-B\*5801のオッズ比

は580で、アロプリノールによって引き起こされる重症薬疹と強い関連のあることが分かった。このほか、網羅的なSNP解析ではHLAクラスⅢの領域のSNPが重症薬疹の発症と強い関連があることが示された。

HLA-B\*5801のアレル頻度も、台湾の漢民族では15~20%であるのに比較し、白人(2~7%)<sup>9)</sup>や日本人(0.6%)<sup>9)</sup>では低いことが知られている。しかし、カルバマゼピン誘発性のSJS/TENとは異なり台湾以外の地においても、アロプリノールでSJS/TENを発症した患者でHLA-B\*5802を保有している例が報告されている。前述したRegiSCARのグループは、ヨーロッパで集積した150症例の解析結果を発表したが、その中には31例の被疑薬がアロプリノールである患者が含まれていた。<sup>12)</sup> その内の約60%の患者がHLA-B\*5801を保有しており、対照群との保有率の差は有意( $p < 10^{-6}$ )であったと報告されている。日本においても、SJS及びTENの症例各1例よりHLA-B\*5801の保有者が報告されている。<sup>13)</sup>

以上より、アロプリノールについてはsensitivityに地域差はあるが、民族を問わずHLA-B\*5801がSJS/TENの発症と関連する遺伝子マーカーの1つである、といえそうである。

### 3. 抗HIV薬

白人では、アバカビルを服用したHIV感染者の4~7.3%で重症の薬物過敏症を発症する。<sup>14,15)</sup> オーストラリアにおけるアバカビル服用者のコホート研究では、発疹、発熱、臓器障害を指標に診断された18人の白人薬物過敏症患者(SJS/TENがどの程度含まれているかは不明)と一部にオーストラリア先住民及び黒人を含む230人の副作用を発症しなかった対照群とが比較された。<sup>15)</sup> それによると、HLA-B\*5701とこれとハプロタイプを形成するHLAクラスⅢのHsp70-HomのSNP(M493T)が遺伝子マーカーとして検出された(オッズ比3893,  $p < 0.00001$ )。ネビラピンでは、同様の診断基準で集めた14人の白人薬物過敏症患者(1名他人種を含む)と他人種を含む209名の対照群患者によるケース・コントロール研究が行われ、オッズ比は数倍と低いものの、HLA-DRB1\*0101が、遺伝子マーカーとして報告されている。なお、HLA-B\*5701の日本人に

おける頻度は0.1%<sup>9)</sup>で、HLA-DRB1\*0101の頻度は4.76%<sup>16)</sup>である。

### 4. 日本人のマーカー

日本人を対象にして特定の薬物に絞ったケース・コントロール研究あるいはコホート研究の結果は報告されていない。被疑薬を問わず、40人の眼障害の後遺症を伴うSJS/TEN患者と113人の健常人志願者によるケース・コントロール研究では、HLA-A\*0206が眼障害の後遺症を伴うSJS/TENの発症を高めるリスク(オッズ比3.9,  $p < 0.00005$ )と、HLA-A\*1101が眼障害の後遺症を伴うSJS/TENの発症を抑制する傾向(オッズ比0.1,  $p < 0.05$ )とが認められた。なお、HLA-A\*0206は、白人や南部の漢民族では頻度が少ないという。<sup>17)</sup>

これまでに集積された情報を見る限り、SJS/TENの発症にはHLAのタイプが重要な鍵を握っていることは明らかで、また原因の薬物ごとに責任HLAタイプが異なる可能性が示唆されている(表1)。しかし、一部地域で検出された薬物特異的遺伝子マーカーが他の地域では必ずしも有用なマーカーとはなっていない。これは原因となるマーカーが多岐にわたるためなのか、現在報告されているマーカーとは別にSJS/TEN発症の鍵を握る遺伝子多型又は遺伝子が存在し、それらと連鎖しているマーカーが民族ごとに異なっているせいであるのかは、今後の研究を待たなければならない。

### 5. PGx研究のための症例集積

SJS/TENのように発症頻度が非常に稀な副作用や疾患は、研究のための症例集積が困難を極める。台湾のチームが非常に美しい結果を得ることができたのも、Chen博士に個人的に聞いたところでは、それが半ば国家的なプロジェクトであったからだという。

ヨーロッパにおいては、既に何度か登場したRegiSCAR<sup>18)</sup>というプロジェクトがRoujeau博士らを初めとして、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア及びオーストリアの皮膚科医が中心になり活動している。解析の対象としている重症薬疹は、SJS/TEN、AGEP(急性全身性発疹性膿疱症)及びDIHSで、プロジェクトの主たる目的は新薬のサーベイランス、DNA、血漿、皮膚等の生体試料の収集、及

表1 SJS/TENの発症と関連する遺伝子マーカーの民族差

薬物	マーカー	民族	保有者頻度(保有者数/総数)			オッズ比	p値	文献No.	日本人のアレルギー頻度 <sup>d)</sup>	
			患者群	対照群						
				薬物服用者	健常人					
カルバマゼピン	HLA-B*1502	漢民族	44/44	3/101	8/93	2504 <sup>b)</sup>	3.13 E-27	4	Very rare	
		出生地がアジアの欧州在住者	59/60 <sup>c)</sup>	6/144 <sup>c)</sup>	8/93 <sup>c)</sup>	1357 <sup>b)</sup>	1.60 E-41	7		
			白人	4/4						9
				0/8						9
				0/20		0/43				10
	HLA-B*0702	白人	0/20		12/43	0.083	0.0114	10	5.20%	
アロプリノール	HLA-B*5801	漢民族	51/51	20/135	19/93	580 <sup>b)</sup>	4.70 E-24	6	0.60%	
		白人	19/31					12		
		日本人	2/2					13		
アバカビル	HLA-B*5701-Hsp70-Hom	白人	17/18	1/230		3898	<0.00001	15	0.10%	

a) 文献8. b) 薬物服用対照群との比較. c) 文献4と大部分の患者が重複している.

び予後やQOLへ影響を及ぼす因子を研究するための患者集団のコホート研究である。日本皮膚科学会でも同様のデータベースの構築を計画している。

日本では、文部科学省の音頭で、「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」を発足させ、様々な疾患や副作用の生体試料はバイオバンク・ジャパン(東京大学医科学研究所内)<sup>19)</sup>に集積されている。この中には過敏性症候群(薬疹)が含まれ、2007年6月1日現在558症例が集積されている。バイオバンク・ジャパンの試料は、研究の目的が適切で倫理委員会の承認を受けていれば誰でも使用できる反面、診療情報については5項目までの入手に制限されている。ファルマコゲノミクス研究においては、詳細な診療情報が不可欠である。そこで、国立衛研の医薬安全科学部において、SJS/TEN発症に関わる日本人固有の遺伝子マーカーの探索的研究を開始するにあたり、厚労省医薬食品局安全対策課及び日本製薬団体連合会の協力を得て、次のようなSJS/TENに特化した症例集積システムを構築した<sup>20)</sup>：①重篤副作用発生の情報を入手した製薬企業が厚生労働省に報告する際に、任意で国立衛研にも副作用発生の事実のみを報告する、②国立衛研は製薬企業に対して、主治医に研究への参加を呼びかける研究協力依頼文を送付し、MRを通じて主治医に手渡すよう依頼する、③主治医が協力を申し出た場合には製薬企業は主治医の個人情報をも国立衛研へ連絡する、④国

立衛研の研究者らが主治医と直接に接触し協力に関して具体的な相談を始める、⑤主治医が患者の同意書を取得して採血し詳細なケースカードとともに国立衛研へ送付する。このシステムでは、報告を受けた症例のうち約30%の主治医から協力の申し出がある。本システムは、SJS/TEN以外のイディオシンクラティックな(特異体質による)副作用の症例と試料の集積にも適用可能と考える。著者は、厚生労働科学研究補助金事業の援助を得て、2006年度に研究班を組織し、上記症例集積システムと併せて皮膚科、眼科、精神科の医師と協力して、SJS/TENの症例集積を開始した。<sup>20)</sup> 今後、HLAのタイピングとDNAマイクロアレイを用いた網羅的な解析により、日本人に有用なSJS/TEN発症と関係の深い遺伝子マーカーを探索していく予定であり、日本皮膚科学会のデータベースが稼働を始めたときには、連携させて戴く予定である。

## 4 おわりに

バイオマーカーの利用で、イディオシンクラティックな副作用を未然に防ぐことができれば、それに超したことはないが、不幸にして発症してしまった場合には、早期の診断と早期の治療開始が予後を左右する。最後になるが、厚生労働省では平成17年度に重篤副作用総合対策事業をスタートさせ、そ

の一環として、患者及び医師向けの「重篤副作用疾患別対応マニュアル」<sup>21)</sup>を作成し、SJS/TENを含む重篤な副作用の早期発見・早期治療を目指していることを付け加えて、筆を置くことにする。

#### 参考文献及び注

- 1) 中川武正ほか, “薬物アレルギーとその対処法,” メディカル・サイエンス・インタナショナル, 東京, pp. 67-73.
- 2) 平成 17 年度厚生労働科学研究. 難治性疾患克服事業, 橋本公二研究班研究報告.
- 3) 医薬品・医療用具等安全性情報 No. 218(平成 17 年 10 月号).
- 4) Chung W. H. *et al.*, *Nature*, 428, 486(2004).
- 5) Rzany B. *et al.*, *Lancet*, 353, 2190(1999).
- 6) Hung S. I. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 102, 4134(2005).
- 7) Hung S. I. *et al.*, *Pharmacogenet. Genomics*, 16, 297(2006).
- 8) Tanaka H. *et al.*, “Clinical Transplants, 1996,” Eds. Cecka, Terasaki, 139, UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, 1996.
- 9) Lonjou C. *et al.*, *Pharmacogenomics J.*, 6, 265(2006).
- 10) Alfrevic A. *et al.*, *Pharmacogenomics*, 7, 813(2006).
- 11) Alfrevic A. *et al.*, *Pharmacogenet. Genomics*, 16, 287(2006).
- 12) Lonjou C. *et al.*, *J. Invest. Dermatol.*, 126(Suppl. 3), s 37(2006).
- 13) Dainichi T. *et al.*, *Dermatol.*, 215, 86(2007).
- 14) Hetherrington S. *et al.*, *Lancet*, 359, 1121(2002).
- 15) Martin A. M., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 101, 4180(2004).
- 16) Hashimoto M. *et al.*, *Tissue Antigens*, 44, 166(1994).
- 17) Ueta M. *et al.*, *Am. J. Ophthalmol.*, 143, 367(2007).
- 18) <http://regiscar.uni-freiburg.de/index.html>
- 19) <http://www.biobankjp.org/plan/object.html>
- 20) [http://www.nihs.go.jp/mss/MSS%20folder/JSCAR/jscar\\_index.html](http://www.nihs.go.jp/mss/MSS%20folder/JSCAR/jscar_index.html)
- 21) <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/tp1122-1.html>

## 最近の新刊書から

- 毒と薬の科学 毒から見た薬・薬から見た毒 船山信次 著 A 5/224 頁/3,990 円/朝倉書店
- 第 2 版 臨床薬物動態学 薬物治療の適正化のために 緒方宏泰 編・増原慶社, 松本宜明ほか 著 B 5/228 頁/5,040 円/丸善
- 一般用医薬品情報集 第 I 類・II 類 情報提供のポイント 2007~08 中島恵美 編・OTC 薬とセルフケア研究会 著 A 5/238 頁/2,835 円/薬事日報社
- 創薬をめざす有機合成戦略 進化する医薬品づくり 穴戸宏造, 新藤 充 編 B 5/216 頁/4,515 円/化学同人
- 固定化触媒のルネッサンス/小林 修, 小山田和秀 監修 B 5/266 頁/8,400 円/シーエムシー出版
- 「薬局」Vol. 58 7 月臨時増刊号 NCCN ガイドラインのエビデンスとなる臨床論文に基づいたがん化学療法副作用グレード評価シート 谷川原祐介・今村知世 編 A 4/129 頁/2,940 円/南山堂
- 演習有機反応 その解き方と考え方 東郷秀雄 著 A 5/255 頁/3,045 円/講談社サイエンティフィク
- HPLC Method Development for Pharmaceuticals Satinder Ahuja, Henrik Rasmussen 編 B 5 変型/532 頁/245.00 ドル/Elsevier
- 化学書資料館 個人用アクセス権つき 化学書資料館ワーキンググループ 編 A 5/60 頁/21,000 円/丸善
- メタボリック症候群と栄養 横越英彦 編 A 5/258 頁/3,780 円/幸書房
- リーダーたちが語る医療経営イニシアティブ 破壊と創造で挑戦する 木村廣道 監修 A 5/320 頁/2,310 円/かんき出版
- 新しい DNA チップの科学と応用 関根光雄 編 A 5/251 頁/4,410 円/講談社サイエンティフィク
- 医薬品情報とバーコード 創包工学研究会 編 A 5/255 頁/3,360 円/薬事日報社
- 日本の医療制度討論 マーク A. コルビー 著 A 5/188 頁/2,520 円/薬事日報社
- TDM 実践ハンドブック 北海道 TDM 研究会 編 B 6/150 頁/2,000 円/薬事新報社
- 薬を育てる 薬を学ぶ 澤田康文 著 四六判/224 頁/2,100 円/東京大学出版会
- ガスクロ自由自在 Q&A 準備・試料導入編 日本分析化学ガスクロマトグラフィー研究懇談会 編・保母敏行, 古野正浩 監修 B 5/206 頁/3,360 円/丸善

日本臨牀 65 卷 増刊号 8 (2007 年 10 月 28 日発行) 別刷

# 医薬品副作用学

—薬剤の安全使用アップデート—

## I. 副作用総論

ゲノム情報に基づいた副作用予測

澤田純一 齋藤嘉朗

## ゲノム情報に基づいた副作用予測

Prediction of adverse drug reactions based on genomic information

澤田純一 齋藤嘉朗

**Key words** : 患者個別化薬物治療, 副作用, 遺伝子多型, 薬物代謝酵素, ゲノム薬理学

### はじめに

医薬品の副作用(有害事象)は, その医薬品が有する薬理作用に基づいて現れる場合, 薬理作用に関係なく起こる場合に大別できる. 前者の典型例としては抗がん薬による骨髄抑制を, 後者の例としては薬物アレルギーをあげることができる. 薬理作用に基づく副作用では, 体内または細胞内の薬物濃度の異常な上昇による場合が多く, その原因の一つには, 解毒代謝を担う薬物代謝酵素やトランスポーターの機能変化があげられる. 一方, 後者の原因と発生機構は, 不明な場合が多い.

副作用発現に個人差や人種差が存在することは周知のことであるが, 近年のゲノム科学の進展に伴い, その原因の一つとして, ゲノム上の個人差(遺伝子多型)の存在が明らかとなってきた. ゲノム配列上には, 約1,000塩基に1つの塩基置換があり, 一塩基多型と呼ばれる. また遺伝子領域の脱落や重複も認められる. これらの遺伝子多型はときとして遺伝子発現や蛋白質機能に影響を及ぼす. これらゲノムと薬効・副作用との関係を明らかにする研究は, ゲノム薬理学(ファーマコゲノミクス)と呼ばれるが, 薬物代謝酵素の遺伝子多型については, 古くより研究が進められてきた.

薬物体内動態および薬物作用の遺伝的支配に

関する知見は, 一卵性および二卵性双生児による1960年代の研究に遡ることができる. しかし, 遺伝要因の主たる本体が遺伝子多型であることが明らかにされたのは, 1980年代後半となる. 近年のゲノム薬理学の発展はめざましく, 遺伝子によっては, 白人および黒人との間で, 多型の部位および頻度が大きく異なること(人種差)も認められている. しかし, これまでに遺伝子多型と薬物動態(血中濃度など)との相関に関する報告は多いが, 副作用発現との相関が明瞭に示された例はそれほど多くない.

本稿では, 日本人を対象にした報告を中心に, 幾つかの例を紹介する. なお, 副作用発現との関連が報告された遺伝子多型のうち, 主として日本人における実例を表1にまとめた.

### 1. UGT1A1多型とイリノテカンの副作用

遺伝子多型による副作用予測が臨床応用されつつある薬物に, 抗がん薬イリノテカンがある. 本薬は肺癌, 消化器癌などに用いられるプロドラッグであり, 投与後, カルボキシルエステラーゼにより活性型のSN-38に変換される. SN-38は, 肝臓でUDP-グルクロン酸転移酵素(主として, ビリルビン抱合にも関与するUGT1A1)による抱合反応を受けて解毒代謝され, 胆汁および尿中へと排泄される. したがって, UGT1A1の活性低下は, 解毒代謝の遅延による血中SN-

Jun-ichi Sawada, Yoshiro Saito: Division of Biochemistry and Immunochemistry, National Institute of Health Sciences 国立医薬品食品衛生研究所 機能生化学部

0047-1852/07/¥40/頁/JCLS

表1 主として日本人において副作用との関連が報告された遺伝子多型

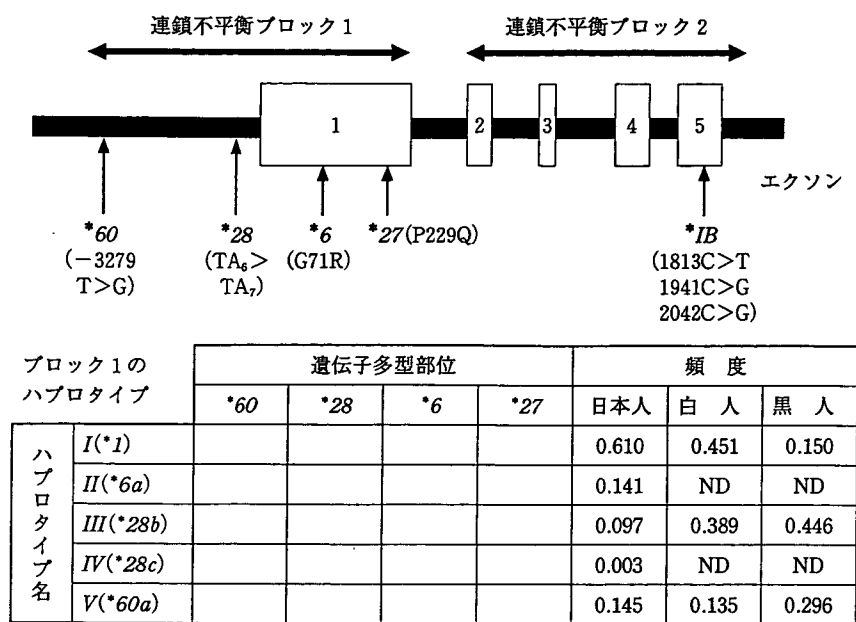
医薬品	副作用など	遺伝子	多型	解析人種	当該多型の アリル頻度 (日本人)
イリノテカン	下痢・白血球減少	UGT1A1	TA <sub>6</sub> >TA <sub>7</sub> (*28)	日本人	0.10
	好中球減少		TA <sub>6</sub> >TA <sub>7</sub> (*28) G71R(*6)		0.24
ゲムシタピン	好中球減少	CDA	A70T(*3)		0.04
スルファサラジン	発熱・発疹ほか	NAT2	I114Tほか(*5)		0.29
ST合剤	肝障害ほか		R197Q(*6)		
イソニアジド	末梢神経炎ほか		G286E(*7)		
メトトレキサート	肝障害ほか	MTHFR	A222V		0.42
メルカプトプリン	白血球減少	TPMT	Y240C(*3C) Y180F(*6)		0.02
アザチオプリン			Y240C(*3C)		0.01
パロキセチン	嘔気	HTR3B	S129Y		0.68
		HTR2A	-1438A>G		0.50
フルボキサミン	消化器系副作用(嘔気, 食欲不振など)	CYP2D6	*10/*10, *1/*5, *5/*10		0.23
アミノグリコシド系抗菌薬	聴覚障害	ミトコンドリア(12S rRNA)	1555A>G		0.02?
ACE阻害薬	咳嗽	BDKRB2	-58C>T		0.49
ワルファリン	維持投薬量との相関	VKORC1	IVS1-136C>Tほか		0.91
		CYP2C9	I359L(*3)	0.02	
アスピリン	喘息	TBX21	-1993T>C	0.08	
抗精神病薬	錐体外路症状	DRD2	-141delC	0.22	
	悪性症候群				
トログリタゾン	肝障害	GSTT1+ GSTM1	2種とも全欠損	0.17	
アロプリノール	重症薬疹	HLA	B*5801	0.006	
カルバマゼピン	Stevens-Johnson症候群・中毒性表皮壊死	HLA	B*1502	台湾人(漢民族) rare	

IVS: intervening sequence(イントロン)

38濃度の上昇を招き、副作用発現の原因となり得る。日本人で頻度の高いUGT1A1の低活性型遺伝子多型には、mRNA生成の低下を伴うUGT1A1\*28(TA<sub>6</sub>>TA<sub>7</sub>)および\*60(-3279T>G)、アミノ酸置換をもたらす\*6(Gly71Arg)および\*27(Pro229Gln)が報告されている(図1)<sup>1)</sup>。著者らは更に、UGT1A1遺伝子の3'-非翻訳領

域に3つの連鎖するアレルをもつハプロタイプ(\*1B, 頻度約0.1)を見だし、\*60との組み合わせで活性低下をもたらす可能性を示している<sup>2)</sup>。また、得られた多型を利用した連鎖不平衡およびハプロタイプ解析により、\*6と\*28が染色体上に排他的に存在すること、\*28のほとんどが\*60と、また\*27は\*28と連鎖している





灰色の塗り潰しは多型の存在を示す  
 ハプロタイプ名の括弧内および頻度は文献<sup>9)</sup>に基づく  
 白人および黒人では、このほかに\*36(TA<sub>6</sub>>TA<sub>8</sub>), \*37(TA<sub>6</sub>>TA<sub>8</sub>)が検出される  
 ND: 未検出

図 1 UGT1A1 の活性低下をもたらす遺伝子多型とその連鎖, および人種差

ことを著者らは明らかにした(図 1)<sup>12)</sup>。

イリノテカンの副作用としては白血球減少などの骨髓毒性および下痢が知られており、投薬量を制限する因子となっている。Andoらは、日本人で\*28が副作用発現(grade 3以上の下痢またはgrade 4の白血球減少)と有意に相関すること、\*28ヘテロおよびホモ接合体ではそのオッズ比が7.23であること、しかし\*6では、上記の副作用発現と統計学的に有意な相関が得られなかったことを報告している<sup>4)</sup>。一方、国立がんセンターと著者らとの共同研究では、\*6は\*28と同程度にUGT1A1活性指標{SN-38グルクロニドとSN-38の血中濃度-時間曲線下面積(AUC)値の比}の低下をもたらすことが明らかにされた<sup>9)</sup>。また\*6または\*28のホモ接合、および\*6/\*28の患者では、\*6または\*28を全く有しない患者に比して、SN-38のAUC値が約2倍になっていた。更に副作用発現との相関で、grade 3以上の好中球減少を示した患者の割合は、\*6または\*28を有する染色体の数が多いほ

ど高くなることが示された。また多変量解析でも好中球減少(最悪値)について、\*6または\*28は有意な説明変数となった。一方、下痢については、有意な相関が得られていない。なお、\*6/\*6、\*6/\*28、\*28/\*28の頻度の和は、日本人で約6-9%である。\*6については、シスプラチンとの併用療法を施された韓国人でも、\*6ホモ接合の患者で、grade 4の好中球減少が有意に起こりやすいことが報告されている。

なお、白人や黒人では\*6はまれであり、\*28の頻度が日本人に比べて高い(図 1)。その結果、約15-20%が\*28ホモ接合の代謝能低下型となる。米国やスペインの報告でも、\*28は好中球減少や下痢と有意に相関している。2005年に米国食品医薬品局は、「\*28ホモ接合の患者では好中球減少のリスクが高まるため、初回投与時の投薬量を下げることが勧められる」と本薬の添付文書に表示することを認め、更にインベーター法による\*28多型の検査キットを認可した。上述のように、日本人では、\*28に加えて

少なくとも\*6を考慮すべきと考えられる。日本でも、2007年2月に\*28, \*6, \*27多型をインベーター法にて判定するキット(体外診断薬)の製造販売承認申請がなされた。日本でも遺伝子診断に基づく副作用回避が現実のものになりつつある。

## 2. TPMT 多型とメルカプトプリンおよびアザチオプリンの副作用

メルカプトプリンは白血病治療薬として用いられ、チオプリンS-メチル転移酵素(TPMT)によりメチル化されて不活性体となる。TPMTには数種の遺伝子多型が知られているが、日本人で検出されるのは、\*3C(Tyr240Cys)と\*6(Tyr180Phe)である。71人の日本人急性リンパ球性白血病患者を対象にした報告では、2人が\*3Cを、1人が\*6を、それぞれヘテロ接合で有していたが、これらの患者のすべてで重篤な白血球減少がみられた<sup>6)</sup>。またリウマチ治療におけるアザチオプリン(メルカプトプリンのプロドラッグ)による白血球減少と\*3Cの間でも有意な相関が報告されている<sup>7)</sup>。\*3C蛋白は不安定であり、そのため酵素量が低下するとされている。すなわち、解毒代謝能の低下により薬効が過度に現れ、骨髄抑制を招くものと考えられる。なお、日本人における\*3Cおよび\*6のアレル頻度は、あわせて0.02程度と低いが、白人では活性低下を示す多型(\*2, \*3A, \*3C)の頻度は0.04-0.07と高めである。このため米国ではアザチオプリンの添付文書に、'\*2, \*3A, \*3Cをホモ接合で有する患者ではアザチオプリン投薬を避けること、ヘテロ接合で有する患者には投与量を下げることが勧められる'旨の記載が追加されている。

## 3. NAT2 多型とスルファメトキサゾールなどの副作用

化学療法薬スルファメトキサゾールは、肝臓でN-アセチル転移酵素2(NAT2)によりアセチル化を受け、主として尿中へと排泄される。NAT2遺伝子には野生型である\*4のほか、アミノ酸置換を伴う多くの多型が知られている。こ

のうち日本人で頻度が高いのは、\*5B(Ile114Thr, Lys268Arg; アレル頻度約0.01)、\*6A(Arg197Gln; 約0.19)、\*7B(Gly286Glu; 約0.09)で、いずれも活性低下が示唆されている。\*4ホモ接合体、\*4アレルおよび低活性アレル(\*5B, \*6Aまたは\*7B)を有するヘテロ接合体、低活性アレルを両方の染色体で有するホモ接合体のヒトは、それらの代謝能に応じて、それぞれrapid acetylator(RA), intermediate acetylator(IA), slow acetylator(SA)と呼ばれる。日本人におけるSAの頻度は、約0.08である。

スルファメトキサゾールを含むST合剤には肝障害や血小板減少などの副作用が知られているが、日本人の全身性エリテマトーデス患者において、ST合剤による副作用の発現頻度がSAで有意に高いことが、最近報告されている<sup>8)</sup>。すなわち、RA+IAでの副作用発現率は0.28(13/47例)であるが、SAでは0.71(5/7例)であった。更にSAでは、血清中のアラニンアミノトランスフェラーゼ値が有意に高く、肝障害が起こりやすいと考えられる。

他の医薬品の例としては、炎症性腸疾患やリウマチ治療に用いられるスルファサラジン<sup>9)</sup>や抗結核薬イソニアジド<sup>10)</sup>でも、SAで副作用発現率が有意に高いことが報告されている。なお、白人におけるSAの頻度は0.6-0.7であり、大きな人種差が認められる。

## 4. CDA 多型とゲムシタピンの副作用

抗がん薬ゲムシタピンは膀胱癌や非小細胞肺癌の治療に用いられる。本薬は静注後、速やかに体内のシチジンデアミナーゼ(CDA)により解毒代謝されて尿中より排泄される。著者らは国立がんセンターと共同でゲムシタピン投与患者の薬物動態およびCDA遺伝子多型を解析した結果、Ala70Thr(\*3)多型がゲムシタピンのAUC値の上昇、血漿中CDA活性の低下と相関することを見いだした<sup>11)</sup>。また、単剤投与では有意な相関はみられなかったものの、フルオロウラシルやシスプラチンなどと併用の場合、\*3多型を有する患者でgrade 3以上の好中球減少(最悪値)が有意に高頻度であった。また、\*3多

型をホモ接合で有するシスプラチンとの併用患者では、特に重篤な副作用 (grade 4 の好中球、血小板減少など) がみられたが、この患者では、\*3 を有しない患者に比べて、ゲムシタピンの AUC 値が約 5 倍となっていた<sup>12)</sup>。Ala70Thr 置換を有する CDA 蛋白質は、*in vitro* でシトラピンなどに対する酵素活性の低下が示されている。このため、本アミノ酸置換による CDA 活性の低下により、血中ゲムシタピン濃度が上昇し、過度の薬効が惹起された結果、重篤な副作用が発現したものと考えられた。本多型をホモ接合で有する患者へのゲムシタピン投与は、慎重にするべきと考えられる。

#### 5. 薬理作用から推測が難しい副作用との相関

副作用の中には、肝障害や重症薬疹のように、薬理作用との関連が薄く、その毒性予測が困難なものも多い。しかし近年の研究で、遺伝子多型などとの相関が明らかにされた例も増えつつある。

経口糖尿病薬 トログリタゾンは 1997 年に上市されたが、肝障害の散発的な発生が報告され、2000 年に市場から撤退した。肝機能障害の原因を究明するため、トログリタゾン投与歴のある患者 110 人の遺伝子解析が行われた。その結果、グルタチオン-S-転移酵素 *GSTM1* と *GSTT1* の 2 つの遺伝子がともに全欠損のホモ接合患者では、肝障害のリスクが有意に高まることが明らかにされている<sup>13)</sup>。その機構は不明であるが、グルタチオン-S-転移酵素は酸化ストレス物質の解毒代謝にも関与しており、反応性中間体との関連が注目される。

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) や中毒性表皮壊死 (TEN) などの重症薬疹は、発生頻度は低い

ものの、80% 以上の医薬品で発生することが指摘されており、重い後遺症が残ることがある。SJS/TEN ではヒト白血球抗原 (HLA) 型との相関が近年報告されている。例えば、漢民族では、抗てんかん薬カルバマゼピンによる SJS/TEN 発症は、HLA-B\*1502 と非常に強く相関する<sup>14)</sup>。一方、日本人の眼障害を伴う SJS/TEN 患者では、HLA-A\*0206 の頻度が有意に高いという報告が最近なされており<sup>15)</sup>、今後の研究の進展が期待される。

#### おわりに

副作用発現の個人差を説明し得る遺伝子多型の報告は確実に増えており、将来の副作用回避への応用が期待されている。しかし解析が進んでいるイリノテカンの場合でも、*UGT1A1* の遺伝子多型のみでは十分説明できない部分が残されている。これらが他の遺伝子の多型によるものか、もしくは飲食などの環境要因によるものか、今後更なる検討が必要とされる。

遺伝子多型と副作用発現との相関が報告されたものの、別の研究者による追加研究で相関が実証されないケースも多々ある。これらの原因として、サンプル数のほかに、対象とされた民族の差も考えられる。また単独の遺伝子多型のみならず、その組み合わせであるハプロタイプの重要性も示されている。いずれにせよ、遺伝子多型の臨床応用には、少なくとも複数の研究による検証が重要であり、その意味で追加の臨床研究実施の意義は大きいといえる。

謝辞：本稿で紹介した著者らの報告の一部は、'保健医療分野における基礎研究推進事業' の支援を受けて得られたものである。

■ 文 献

- 1) Kaniwa N, et al: Racial variability in haplotype frequencies of *UGT1A1* and glucuronidation activity of a novel single nucleotide polymorphism 686C>T(P229L) found in an African-American. *Drug Metab Dispos* 33: 458-465, 2005.
- 2) Saeki M, et al: A combinatorial haplotype of the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene (\*60-\*1B) increases total bilirubin concentrations in Japanese volunteers. *Clin Chem* 53: 356-358, 2007.
- 3) Sai K, et al: *UGT1A1* haplotypes associated with reduced glucuronidation and increased serum bilirubin in irinotecan-administered Japanese patients with cancer. *Clin Pharmacol Ther* 75: 501-515, 2004.
- 4) Ando Y, et al: Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res* 60: 6921-6926, 2000.
- 5) Minami H, et al: Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and *UGT1A* genetic polymorphisms in Japanese: Roles of *UGT1A1*\*6 and \*28. *Pharmacogenet Genomics* 17: 497-504, 2007.
- 6) Ando M, et al: Genetic polymorphisms of thiopurine *S*-methyltransferase and 6-mercaptopurine toxicity in Japanese children with acute lymphoblastic leukaemia. *Pharmacogenetics* 11: 269-273, 2001.
- 7) Ishioka S, et al: Thiopurine methyltransferase genotype and the toxicity of azathioprine in Japanese. *Intern Med* 38: 944-947, 1999.
- 8) Soejima M, et al: Association of the diplotype configuration at the *N*-acetyltransferase 2 gene with adverse events with co-trimoxazole in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 9: R23, 2007.
- 9) Tanaka E, et al: Adverse effects of sulfasalazine in patients with rheumatoid arthritis are associated with diplotype configuration at the *N*-acetyltransferase 2 gene. *J Rheumatol* 29: 2492-2499, 2002.
- 10) Hiratsuka M, et al: Genotyping of the *N*-acetyltransferase2 polymorphism in the prediction of adverse drug reactions to isoniazid in Japanese patients. *Drug Metab Pharmacokinet* 17: 357-362, 2002.
- 11) Sugiyama E, et al: Pharmacokinetics of gemcitabine in Japanese cancer patients: the impact of a cytidine deaminase polymorphism. *J Clin Oncol* 25: 32-42, 2007.
- 12) Yonemori K, et al: Severe drug toxicity associated with a single-nucleotide polymorphism of the *cytidine deaminase* gene in a Japanese cancer patient treated with gemcitabine plus cisplatin. *Clin Cancer Res* 11: 2620-2624, 2005.
- 13) Watanabe I, et al: A study to survey susceptible genetic factors responsible for troglitazone-associated hepatotoxicity in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther* 73: 435-455, 2003.
- 14) Hung SI, et al: Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics* 16: 297-306, 2006.
- 15) Ueta M, et al: Strong association between HLA-A\*0206 and Stevens-Johnson syndrome in the Japanese. *Am J Ophthalmol* 143: 367-368, 2007.