

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kashiwagi M, Aihara M, Takahashi Y, Yamazaki E, Yamane Y, Song Y, Muramatsu M, Ikezawa Z	Human leukocyte antigen genotypes in carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug response in Japanese patients	J Dermatol	35	683-5	2008
Ueta M, Sotozono C, Tokunaga K, Yabe T, Kinoshita S	Strong association between HLA-A*0206 and Stevens-Johnson syndrome in the Japanese	Am J Ophthalmol	143	367-8	2007
Sotozono C, Ang LPK, Koizumi N, Higashihara H, Ueta M, Inatomi T, Yokoi N, Kaido M, Dogru N, Shimazaki J, Tsubota K, Yamada M, Kinoshita S	A new grading system for the evaluation of chronic ocular manifestations in patients with Stevens-Johnson syndrome	Ophthalmology	114	1294-302	2007
Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kojima K, Tashiro K, Hamuro J, Kinoshita S	Toll like receptor 3 gene polymorphisms in Japanese patients with Stevens-Johnson syndrome	Br J Ophthalmol	91	962-5	2007
Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kojima K, Hamuro J, Kinoshita S	Association of IL4R polymorphisms with Stevens-Johnson syndrome	J Allergy Clin Immunol	120	1457-9	2007
Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kojima K, Hamuro J, Kinoshita S	Association of combined IL-13/IL4R signaling pathway gene polymorphism with Stevens-Johnson syndrome with ocular surface complications	Investigative Ophthalmology & Visual and Ophthalmology	49	1809-13	2008
Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, Inatomi T, Yabe T, Matsushita M, Mitsuishi Y, Kinoshita S	HLA class I and II gene polymorphisms in Stevens-Johnson syndrome with ocular complications in Japanese	Molecular Vision	14	550-555	2008
Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kojima K, Hamuro J, Kinoshita S	Association of Fas Ligand gene polymorphism with Stevens-Johnson syndrome	Br J Ophthalmol	92	989-91	2008
Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, Inatomi T, Shirakata Y, Ikezawa Z, Hashimoto K, Kinoshita S	Diagnosis and Treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis with Ocular Complications	Ophthalmology	in press		
Araki Y, Sotozono C, Inatomi T, Ueta M, Yokoi N, Ueda E, Kishimoto S, Kinoshita S	Successful Treatment of Stevens-Johnson Syndrome with Steroid Pulse Therapy at Disease Onset	Am J Ophthalmol	in press		

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷り

(但し、印刷中又は投稿中の論文は除く)

刊行物は、既に、各年度の報告書にて公表してあるので、重複を避けるため、リストの中より、2007年度に「印刷中」であったか又は記載漏れの報文についてのみ印刷することにした。

## 【一般演題】

## 5. 薬剤アレルギーの精査でラテックスアレルギーが判明した1例

安部正通<sup>1)</sup>、矢上晶子<sup>1)</sup>、中澤有里<sup>1)</sup>、  
加藤 弥寿子<sup>1)</sup>、松永佳世子<sup>1)</sup>、大野元嗣<sup>2)</sup>  
藤田保健衛生大学医学部皮膚科<sup>1)</sup>  
岐阜県立多治見病院乳腺内分泌外科<sup>2)</sup>

## 【はじめに】

ラテックスアレルギーに対する企業、行政、医療現場における予防措置によりラテックスアレルギー患者は減少している。しかし今回、薬物アレルギー精査のため紹介受診した患者に、予期せずラテックスアレルギーが判明した1例を経験したので報告する。

## 【症例】

患者：45歳女性、主婦。

初診：2006年3月。

既往歴：食物、薬剤アレルギーなし。アトピー素因なし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2006年1月、他院で左乳房腫瘍の精査のために、キシロカイン<sup>®</sup>を用いた生検が局所麻酔で施行された。その際検査中に全身の膨疹、アナフィラキシーショックが出現した。2006年2月、左乳癌に対して全身麻酔下で根治手術が施行された。手術時にキシロカイン<sup>®</sup>を使用したところ、全身の膨疹、腸蠕動亢進、アナフィラキシーショックが出現した。生検、手術時に使用した局所麻酔薬の即時型アレルギーが疑われ、当科に紹介受診となった。当科での問診においてラテックスアレルギーを疑い、局所麻酔薬に加えてラテックスアレルギーの精査を施行した。

## 【初診時検査所見】

一般検査所見に異常は認めなかった。

IgE CAP-FEIA法でラテックス特異IgE抗体がClass3(3.78UA/ml)であった(表1)。

表1.初診時検査所見

IgE (RIST) (IU/ml) 56.1IU/ml		IgE CAP-FEIA Class (UA/ml)	
IgE CAP-FEIA Class (UA/ml)			
ハウスダスト	0 (<0.35)	トマト	0 (<0.35)
ヤケヒョウヒダニ	0 (<0.35)	バナナ	0 (<0.35)
ラテックス	3 (3.78)	アボカド	0 (<0.35)
シラカンバ属	0 (<0.35)	キウイ	0 (<0.35)
ホルマリン	0 (<0.35)	メロン	0 (<0.35)
		マンゴ	0 (<0.35)
		モモ	0 (<0.35)
一般検査所見:異常所見なし			
LDH 197IU/l (230-460IU/l)			
Eo 1% (0-6%)			

## 【皮膚テスト】

## 1) ブリックテスト

患者の前腕屈側に抗原液を1滴滴下した後、PRICK・LANSETER (EW Care AB Sweden) を用いて皮膚を穿刺した。生理食塩水 (大塚製薬) を陰性コントロールとし、二塩酸ヒスタミン 10mg/ml (和光純薬) を陽性コントロールとした。判定方法は穿刺の15分後にテストで誘発された膨疹の最長径と、これに垂直方向の直径との平均値を計測した。判定はヒスタミンの2倍を4+、同等を3+、2分の1を2+、生理食塩水より大きく、2分の1より小さいものを1+、陰性コントロールと同等を陰性と判定し、2+以上を陽性とした。

## 2) スクラッチテスト

ブリックテストが陰性であるものに対してはスクラッチテストを施行した。判定はブリックテストと同様に2+以上を陽性とした。

## 【各抗原の作成方法と結果】

## 1) 薬剤を用いた皮膚テスト

手術、生検時に使用した薬剤を用いて皮膚テストを施行した。結果はすべての薬剤において、ブリックテスト、スクラッチテストは陰性であった (表2)。

表2.薬剤およびラテックスアレルゲンの皮膚テスト結果			
	濃度	ブリックテスト (膨疹mm) (score)	スクラッチテスト (膨疹mm) (score)
1%キシロカイン <sup>®</sup>	as is	—	—
1%Eキシロカイン <sup>®</sup>	as is	—	—
ホリゾン <sup>®</sup>	as is	—	—
ワゴスチグミン <sup>®</sup>	as is	—	—
硫酸アトロピン <sup>®</sup>	as is	—	—
ラクテック <sup>®</sup>	as is	—	—
天然ラテックスシート粗抽出液 (RRIM 600)	1000倍希釈	5×5(3+)	—
天然ゴムラテックス製手袋抽出液 (グロベックスエコ <sup>®</sup> )	as is	5×5(3+)	—
天然ゴムラテックス製風船抽出液	as is	—	3(2+)
二塩酸ヒスタミン (和光純薬)	10mg/ml	5×5	6
滅菌生理食塩水 (大塚製薬)		1×1	2

RRIM600: Rubber Research Institute of Malaysia

## 2) 天然ゴムラテックスシート粗抽出液

天然ゴムラテックスシート粗抽出液 (RRIM600: Rubber Research Institute of Malaysia: ) (蛋白濃度 18 μg/ml) (ラテックスアレルギーフォーラムより提供) は生理食塩水を用いて希釈系列を作成した。その結果、ブリックテストで 1000 倍希釈液に陽性反応を認めた (表 2)。

## 3) 天然ゴムラテックス製手袋 (グロベックスエコ<sup>®</sup>) 抽出液

市販天然ゴムラテックス製手袋 1g を 1 cm<sup>2</sup> 大に切り、5ml の生理食塩水に 15 分間浸した後、攪拌し抗原液を作成した。その結果、ブリックテストで陽性反応を認めた (表 2)。

## 4) 天然ゴムラテックス製風船抽出液

市販の天然ゴムラテックス製風船を 1 cm<sup>2</sup> 大に切り、5ml の生理食塩水に 15 分間浸した後、攪拌し抗原液を作成した。その結果、ブリックテストは陰性であったが、スクラッチテストで陽性反応を認めた (表 2)。

## 5) ラテックスリコンビナントアレルゲン

オーストリアのバイオメイ社より購入したラテックスリコンビナントアレルゲンを用いて皮膚テストを施行した。1、10、100 μg/ml と希釈配列を作成した。結果は希釈濃度 100 μg/ml において、r Hev b 6.02 がスクラッチテストで陽性反応を認めた (表 3)。

表3.ラテックスリコンビナントアレルゲンの皮膚テスト結果

	濃度	ブリックテスト (膨疹mm) (score)	スクラッチテスト (膨疹mm) (score)
rHev b1	100 $\mu$ g/ml	—	—
rHev b3	100 $\mu$ g/ml	—	—
rHev b5	100 $\mu$ g/ml	—	—
<u>rHev b6.02</u>	100 $\mu$ g/ml	—	<u>3(2+)</u>
rHev b8	100 $\mu$ g/ml	—	—
rHev b9	100 $\mu$ g/ml	—	—
rHev b10	100 $\mu$ g/ml	—	—
rHev b11	100 $\mu$ g/ml	—	—
二塩酸ヒスタミン (和光純薬)	10mg/ml	5 $\times$ 4	6
滅菌生理食塩水 (大塚製薬)		1 $\times$ 1	2

r:リコンビナント

## 【手袋溶出蛋白量の定量】

Guthrie Research Institute LEAP Testing Service により生検、手術時に使用した天然ゴムラテックス製ゴム手袋の総溶出蛋白質量を測定した。150  $\mu$ g/g (Total Protein Level-ASTM D6499-03) と高い溶出蛋白量であった。

## 【臨床経過】

患者の背景としてはアレルギー、アトピー素因はなく、10年程前にゴム手袋でかゆみ、蕁麻疹が出現していた。その後ゴム手袋は使用しておらず、コンドーム、ゴム風船、駆血帯の使用があったが症状はまったく認めていなかった。このためラテックスアレルギーがあることに患者自身が気付いていなかった。当科初診時の問診において、ゴム手袋でかゆみ、蕁麻疹が出現した既往が明らかとなったため、ラテックスアレルギーの可能性も念頭におき精査を開始した。皮膚テストにおいて、生検、手術時に使用した薬剤はすべて陰性であった。採血上、ラテックス特異 IgE 抗体 CAP-FEIA 法は class3 であり、ラテックスリコンビナントアレルゲンを用いたスクラッチテストにおいて rHev b6.02 が陽性であった。生検、手術時に使用した手袋はパウダー付ラテックス製ゴム手袋であり、また手術時にはラテックス製尿道カテーテルを使用していたことが確認された。以上よりラテックスアレルギーと診断し、生活指導およびラテックスアレルギー患者情報カードを渡した<sup>1)</sup> (図1)。

臨床経過	
患者背景	薬物、食物アレルギーなし。 アトピー素因なし。
感作	10年程前にゴム手袋でかゆみ、蕁麻疹が出現。 その後ゴム手袋は使用していない。 コンドーム、ゴム風船、駆血帯、症状なし。
誘発	生検、手術時にアナフィラキシー症状が出現。 パウダー付きラテックス製ゴム手袋、 ラテックス製尿道カテーテルの使用が判明。
精査	ラテックス特異IgE抗体(CAP-FEIA法)class3。 生検、手術時の薬剤はすべて陰性。 スクラッチテストでrHev b 6.02陽性。
生活指導	ラテックスアレルギーを詳しく説明し、説明カードを渡した。

図1

## 【考察】

今回、薬剤アレルギーの精査で受診した患者に、予期せずラテックスアレルギーが判明した1例を経験した。後日の問い合わせにより、前医での検査および手術時には天然ゴムラテックス製ゴム手袋、天然ゴムラテックス製尿道カテーテルを使用していることが明らかとなった。実際に使用していた手袋を確認したところ、パウダー付天然ゴムラテックス製手袋であった。そこで実際に手袋の総蛋白量を測定したところ150 $\mu$ g/gと高値であった。一般に溶出する蛋白量が50から100 $\mu$ g/g以下ではラテックスアレルギーの感作はほとんどないと推察されているが、今回の手袋は誘発に十分な量の抗原量であった。

今回の症例から医療行為時における問診の重要性を改めて認識させられた。ゴム手袋でかゆみ、蕁麻疹の既往があったことが確認出来ていればラテックスアレルギーによるアナフィラキシーショックを回避できた可能性がある。しかし患者はラテックスアレルギーの存在に気付いておらず、またラテックスアレルギーの疾患に対する知識がなかった。このため簡単な問診では見逃してしまう可能性が高い。医療行為時には再度ラテックスアレルギーの有無をチェックすることが必要であると考えた。

また医療機関は患者、医療従事者の新たなラテックスアレルギーの発生を抑制するためにも積極的に抗原量が少ないパウダーフリー製品へ切り替えを進めるべきである<sup>2)</sup>。

最後に、ラテックスアレルギーに対する啓発がまだ十分ではないことを改めて実感した。今回幸いにもラテックスアレルギーガイドライン2006が完成した<sup>3)</sup>。



このガイドラインを活用し、患者、医療従事者、一般市民への啓発活動を継続的に行っていききたい。

**【文献】**

1. 松永佳世子：ラテックスアレルギー. 最新皮膚科学大系、2002;238-241
2. 矢上晶子ほか：ラテックスアレルギーへの治療・対策と臨床経過. 日本ラテックス研究会誌、2003;7:73-78
3. 赤澤晃ほか：ラテックスアレルギー安全対策ガイドライン 2006. 日本ラテックスアレルギー研究会
4. 矢上晶子ほか：ラテックスアレルギー. 日本臨床、2005;63 : 173-178

## I. 副作用総論

### 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, カルボキシエステルゼにより活性型の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-

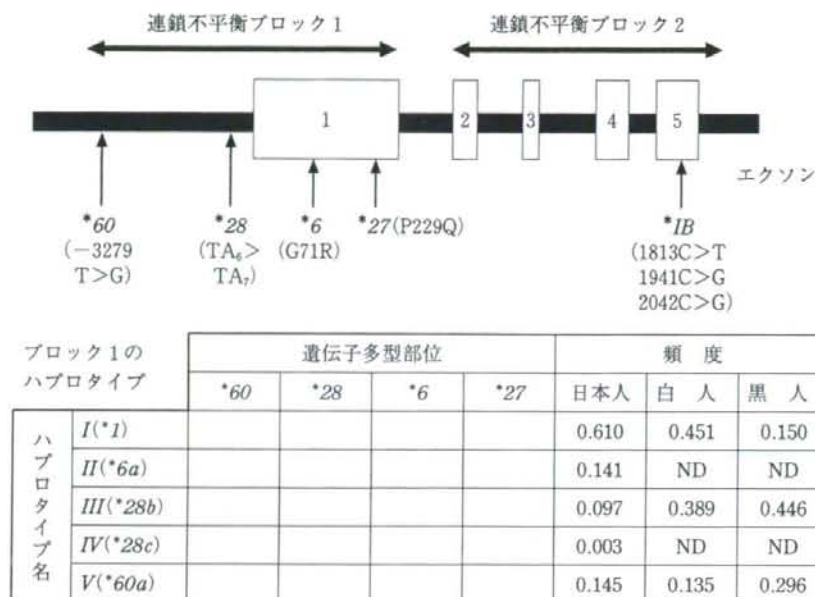
表1 主として日本人において副作用との関連が報告された遺伝子多型

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
ゲムシタビン	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>1)</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>1,2)</sup>。

イリノテカンの副作用としては白血球減少などの骨髄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>5)</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、更にインベダー法による\*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多型とゲムシタビンの副作用

抗がん薬ゲムシタビンは脾臓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ビ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)多型がゲムシタビンの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*でシタラビ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<sup>®</sup>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<sup>13)</sup>ことが明らかにされている。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的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 ( $*60$ - $*IB$ ) 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.