

アロプリノールによる薬疹と遺伝子多型の関連

研究代表者 森田栄伸 島根大学医学部医学科皮膚科 教授
研究協力者 新原寛之 島根大学医学部皮膚科学講座 講師
分担研究者 薙田泰誠 理化学研究所ファーマコゲノミクス研究グループ
グループディレクター

研究要旨

アロプリノールは、Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症および薬剤過敏性症候群など重症薬疹を高頻度に生じる。同薬剤を原因とする薬疹患者では HLA-B*58:01 の保有率が有意に高いが、HLA 遺伝子領域には炎症反応に関与する TNF- α 遺伝子が存在する。TNF- α の発現量はプロモーター領域に存在する一塩基多型 (SNP) に依存するため、アロプリノール誘発重症薬疹の発症に TNF- α SNP が関与するか否か検討した。アロプリノールおよびカルバマゼピンによる重症薬疹症例を対象として、TNF- α SNP (プロモーター領域-308 番目および-238 番目) の頻度について検討を行った。その結果、アロプリノールによる重症薬疹では、HLA-B*58:01 保有症例は、TNF- α -308 の高発現型 SNP を高頻度に保有しており、重症化に関与している可能性が考えられた。

A. 研究目的

アロプリノールは、Stevens-Johnson 症候群 (SJS) /中毒性表皮壊死症 (TEN) および薬剤過敏性症候群 (DIHS) などの重症薬疹の原因薬剤の一つである。近年、同薬剤による重症薬疹と HLA-B*58:01 との関連が報告されているが、その詳細な病態については未だ明らかでない。TNF- α は、炎症反応の上流で主要な役割を担うサイトカインである。先行研究では、TNF- α 遺伝子のプロモーター領域に存在する-308 番目の一塩基多型 (SNP) が発現量に影響し、関節リウマチやクローン病などの自己免疫疾患において、病態に関連するとされている。TNF- α 遺伝子は HLA-B 遺伝子の近傍に存在することから、TNF- α 遺伝子領域の SNP がアロプリノールによる重症薬疹の病態に関与することが予想される。今回、アロプリノールおよびカルバマゼピンによる薬疹症例において、HLA-B*58:01 の保有割合、TNF- α -308 (rs1800629) および TNF- α -238

(rs361525) の SNP について検討を行った。

B. 研究方法

はじめに、島根大学の症例 (アロプリノールによる薬疹 8 症例およびアロプリノール耐性 24 症例) について、TNF- α -308 および-238 の頻度を検討した (表 1)。次に、本薬疹班で集積し、理化学研究所に保管されている症例 (アロプリノール薬疹 21 例およびアロプリノール耐性 30 例、カルバマゼピンによる薬疹 101 例およびカルバマゼピン耐性 47 例) で、TNF- α -308 位の SNP を検討した (表 2)。

方法は、対象者の DNA をテンプレートとして RFLP 法および invader assay 法により TNF- α -308 (G>A) および-238 (G>A) を同定した。

表 1 解析対象者 (島根大学)

原因薬	SJS/TEN		
	その他	服用可能者	日本人健常者
アロプリノール	8	24	86 (HapMap),

表 2 解析対象者 (理化学研究所)

原因薬	SJS/			全例	服用可能者	日本人健常者
	DIHS	TEN	その他			
アロプリノール	11	5	5	21	30	879
カルバマゼピン	69	3	29	101	47	879

(倫理面への配慮)

本研究は島根大学医学部および該当施設の倫理委員会の承認を得て行われた。本研究の実施にあたり、対象者が不利益を被る可能性は皆無であり、試料提供者にはその旨を説明文書に準じて説明し、研究への同意を得た。なお、本研究は遺伝子治療研究や臨床介入研究は含まない。

C. 研究結果

島根大学のアロプリノールによる薬疹症例 8 例中 4 例が HLA-B*58:01 を保有し、さらにその 4 例の TNF- α -308 は G/A タイプであった。アロプリノールによる薬疹症例はアロプリノール耐性症例および健常者に対して有意に高い TNF- α -308G/A 保有率であった (表 3)。一方、TNF- α -238 位の SNP と薬疹の関連は見られなかった (表 3)。

表 3 TNF- α -308(G>A)および-238(G>A)の薬疹罹患に対するオッズ比

各群のジェノタイプ比較	OR (95% CI**)	P
TNF- α -308 (G>A, A の割合)		
服用可能者(0.000) vs. SJS/TEN (0.250)	17.6 (0.9 - 354.4)	0.034
健常者(HapMap, 0.023) vs. SJS/TEN (0.250)	13.5 (3.2 - 56.2)	0.001
健常者(1000 ゲノム, 0.022) vs. SJS/TEN (0.250)	14.1 (3.4 - 58.8)	0.001
TNF- α -238 (G>A, A の割合)		

服用可能者(0.000) vs. SJS/TEN (0.000)	1.5 (0.0 - 78.6)	1.000
健常者(1000 ゲノム, 0.011) vs. SJS/TEN (0.000)	2.2 (0.1 - 47.0)	0.316

理化学研究所保有症例では、アロプリノールによる薬疹 21 例中 7 例が HLA-B*58:01 を保有し、そのうち 6 例が TNF- α -308 G/A タイプであった。即ち、両施設あわせると 29 例中 12 例が HLA-B*58:01 を保有し (41.4%)、うち 11 例が TNF- α -308 G/A タイプであった (37.9%)。さらに、アロプリノールによる薬疹症例とアロプリノール耐性症例あるいは日本人健常者群との比較により、TNF- α -308 G/A の重傷薬疹 (SJS/TEN/DIHS) 罹患に対するオッズ比は有意に高い値を示した (表 4)。一方、カルバマゼピンによる重症薬疹患者では、TNF- α -308G/A 保有率は極めて低く、SNP によるオッズ比の上昇は確認されなかった。

表 4 TNF- α -308(G>A) の重症薬疹罹患に対するオッズ比

	人数 (%)			OR (95% CI)	P
	AA	AG	GG		
アロプリノール					
重症薬疹 vs. 服用可能者	0 (0.00)	6 (0.29)	15 (0.71)	21.5 (1.2-393.8)	3.90E-03
重症薬疹 vs. 日本人健常者	0 (0.00)	6 (0.29)	15 (0.71)	10.7 (4.2-27.5)	7.80E-05
カルバマゼピン					
重症薬疹 vs. 服用可能者	0 (0.00)	2 (0.02)	99 (0.98)	0.3 (0.0 - 1.8)	3.30E-01

服用可能者	0	3	44	
	(0.00)	(0.06)	(0.94)	
重症薬疹 vs.	0	2	99	
	(0.00)	(0.02)	(0.98)	0.6
日本人健常者	0	27	852	(0.2-2.7)
	(0.00)	(0.03)	(0.97)	7.60E-01

D. 考察

アロプリノールによる薬疹症例では、約半数が HLA-B*58:01 を保有し、かつ HLA-B*58:01 と TNF- α -308 (G>A) SNP と強い連鎖不平衡にあることが示された。先行研究の成果を合わせて考えると、HLA-B*58:01 を保有するアロプリノールによる薬疹症例では、TNF- α の発現量が高く、強い炎症反応を示し、重症化する可能性が考えられる。今後は、アロプリノールによる薬疹症例において TNF- α -308(G>A) SNP と重症度および血中 TNF- α との関連を検討する必要がある。

E. 結論

アロプリノールによる薬疹症例では、HLA-B*58:01 保有症例には92%の確率で TNF- α のプロモーター領域の-308番目の SNP が連鎖しており、重症化に関与していると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Komatsu-Fujii T, Kaneko S, Chinuki Y, Suyama Y, Ohta M, Niihara H, Morita E. Serum TARC levels are strongly correlated with blood eosinophil count in patients with drug eruptions. *Allergol Int.* 2017; 66(1): 116-122
2. 塩原 哲夫, 狩野 葉子, 水川 良子, 佐山浩二, 橋本公二, 藤山幹子, 相原

道子, 池澤善郎, 松倉節子, 末木博彦, 飯島正文, 渡辺秀晃, 森田栄伸, 新原寛之, 浅田秀夫, 小豆澤宏明, 宮川史, 椛島健治, 中島沙恵子, 野村尚史, 橋爪秀夫, 阿部理一郎, 高橋勇人, 青山裕美, 黒沢美智子, 蒔田 泰誠, 外園千恵, 木下 茂, 上田真由美. 日本皮膚科学会ガイドライン 重症多形滲出性紅斑 スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症診療ガイドライン. 日本皮膚科学会雑誌 126(9):1637-1685, 2016

2. 書籍

1. 森田栄伸: 重症薬疹と間違えやすい病態. pp60-67. 薬疹の診断と治療 アップデート ~重症薬疹を中心に~. 塩原哲夫編. 医薬ジャーナル社 2016年5月
2. 森田栄伸: 重症薬疹としてのアナフィラキシー. pp75-82. 薬疹の診断と治療 アップデート ~重症薬疹を中心に~. 塩原哲夫編. 医薬ジャーナル社 2016年5月

3. 学会発表

1. 森田栄伸. 重症薬疹の評価と治療. スンポジウム 18 医薬品による皮膚障害の科学的評価 第37回日本臨床薬理学会 2016年「12月2日 米子市

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. 実用新案登録
なし
3. その他
なし