2. ワルファリン応答性に関わる遺伝因子と臨床的影響

高橋 晴美

要約 ワルファリン(WF)の抗凝固効果には大きな個人差が存在するため、至適投与量の設定がしばしば困難となる。WF投与量の個人差に関する多くの臨床試験により、WFの血中濃度はCYP2C9遺伝子変異により上昇し、一方WFの感受性はVKORC1遺伝子変異により高くなることが判明している。アジア人や白人においては年齢や体重などの患者背景因子とCYP2C9とVKORC1両遺伝子型によりWF維持量の個人差の60%程度まで説明可能となってきた。そのため米国FDAでは2007年にWF添付文書にCYP2C9とVKORC1遺伝子情報をWF投与量の影響因子として追加した。しかし、INRに加えて両遺伝子検査を全てのWF導入患者に実施することの臨床的有用性は現在のところ確立していない。本稿ではWFの投与量に関与する両遺伝子変異の臨床的意義について、白人とアジア人を対象としたRetrospective試験、並びにProspective試験結果を基に紹介したい。

Key words: ワルファリン, 応答性, 遺伝子多型, CYP2C9, VKORC1

(日老医誌 2010; 47: 38-40)

はじめに

ワルファリン(WF)投与により生じる抗凝固効果(International Normalized Ratio; INR)には大きな個人差が存在するため、WFの維持投与量には大きな個人差が存在する。そこでWFの応答性の個人差に関わる影響因子に関し、日本人を含むアジア人、白人、黒人という異なる遺伝的背景、環境因子を有する患者を対象に様々な研究が報告されてきた¹⁾²⁾。それらの検討の結果、WFの応答性を決定する体内動態(PK)と感受性(PD)の個人差には、それぞれの過程に関与する異なる遺伝子(CYP2C9とVKORC1遺伝子)変異が大きく影響していることが明らかにされた¹⁾²⁾。

WF応答性の個人差に関するRetrospective研究

日本人、白人、黒人を対象とした多くの研究により、WFの血中濃度(体内動態)はCYP2C9遺伝子変異により上昇してしまうため、変異型患者に対しては投与量の減少が必要である事が明らかとなった¹⁾(図1)。一方、WFの感受性はVKORC1遺伝子変異により上昇するため、この変異型患者に対してはWFの低用量が投与さ

れる¹⁾(図2)。その結果、アジア人や白人においては年齢、体重(体表面積)という患者背景因子とCYP2C9とVKORC1の両遺伝子型がWF投与量の決定因子であり、これらによりWF維持量の個人差の最大60%程度まで説明できることが明かとなった¹⁾²⁾。このような検討結果をふまえて、米国FDAでは2007年8月にWF添付文書を改訂し、WF投与量の影響因子としてCYP2C9とVKORC1遺伝子変異に関する情報を追加し、同時に両遺伝子診断キットも承認した。しかし、INRに加えてこれらの遺伝子変異検査を全てのWF導入患者に実施することの臨床的有用性(導入投与量設定アルゴリズム

Takahashi et al. Pharmacogenetics 1998; 8: 365-373

図1 ワルファリン投与量に及ぼすCYP2C9遺伝子変異の影響

** < 0.01 (野生型患者との比較)

ム、出血リスクの予測性や cost-benefit 関係など)は現在のところ確立していない。

WF 応答性の個人差に関する Prospective 研究

CYP2C9 と VKORC1 両遺伝子、及び患者背景因子を事前に解析して WF 投与量を設定した群 (genotype 群: GT 群) と、従来行われている様に INR 値を基に 'try and error' により WF 維持量を設定した群 (コントロール群: CL 群) について、白人患者を対象とした前向き無作為化比較試験結果が 2007 年末に報告された³⁾。そこで、本稿では中国人患者を対象とした前向き試験 (両遺伝子型を投与前に解析しているが、年齢や体重などの患者背景因子は投与量予測に使っていない。CL 群はなく、GT 群のみの前向き試験)⁴⁾などの情報もふまえて、WF

による抗凝固治療における遺伝子情報の臨床的意義について紹介する。

(1) WF 維持量の予測に関する遺伝子情報の臨床的意義

“CYP2C9 と VKORC1 変異の数が多い患者程 WF の低投与量群である”という従来の後向き試験結果¹⁾²⁾が、前向き試験により確認された³⁾⁴⁾。特に CYP2C9 と VKORC1 の変異数に依存した低投与量群と高投与量群では GT 群の方が CL 群より WF 維持量の予測性が有意に高かった³⁾。この結果は事前の遺伝子診断により、安定した抗凝固効果を得るための投与量の変更回数や INR の測定回数が減少出来る可能性を示唆している。

(2) 抗凝固効果が治療域に到達するまでにかかる時間に関する遺伝子情報の臨床的意義

白人対象試験では GT 群と CL 群間に有意差は認められなかった。GT 群のみの中国人試験では 80% 以上の患者が 2 週間以内に INR > 1.7 に到達したが、この結果は必ずしも 2 週間以内に安定維持期に到達したことを意味する訳ではないことに注意すべきである。VKORC1 野生型患者は WF 感受性が低下しているため平均維持量より多い投与量を通常必要とする。そのため、我が国で WF を外来導入時に使われているような 1~3 mg/日という投与法では投与量を徐々に増加せざるをえず、安定した抗凝固効果を得るための時間が長くなってしまっている。従って、維持期到達時間に関しても CYP2C9 や VKORC1 変異により投与量を低下、あるいは上昇せざるをえない患者に限って考えると、投与量の変更回数が少なくすむ GT 群の有用性が予想される。

図2 ワルファリン投与量に及ぼす VKORC1 遺伝子変異 (1173C > T) の影響

** < 0.01 (白人; C と日本人; J の比較)

NS: Not significant

1. 血中濃度の時間推移

2. 凝固活性の時間推移

3. INRの時間推移

図3 ワルファリン導入期における血中濃度—凝固活性—INR の時間推移

(3) INR が治療域外に外れてしまうリスクに関する遺伝子情報の臨床的意義

INR が治療域外のリスクに関しては白人対象試験では GT 群と CL 群間で全く有意差は認められなかった。その背景として、CL 群における INR 測定回数と投与量変更回数が GT 群に比較して多かったとう事が影響していると考えられる。一方でこの結果は、INR を綿密にモニターして WF 投与量の変更を行えば CL 群でも GT 群と同等に抗凝固効果をコントロールできる可能性を示唆しているとも考えられる。

おわりに

現在では CYP2C9 や VKORC1 の遺伝子型と患者背景因子が WF の維持量の決定因子である確固たる evidence が数多く存在する。現在我々は、WF 導入期における血中濃度の上昇、凝固活性の低下、INR の上昇に関する時間推移を genotype 毎に予測する試み (図 3) を実施し、WF 維持量のみならず、投与量調節の時期とその方法 (WF 導入アルゴリズム) について検討中である。Genotype 診断の臨床応用については、入院時における WF 導入のように INR を頻繁に測定可能な状況では有用性にかけるが、Af 等外来導入時には維持量の設定や治療域到達時間に優位性があると予想される。今後 genotype にかかるコストの低下が見込まれる状況下

においては Genotype と INR を組み合わせることにより、外来でも有効・安全・かつ速やかに WF 導入ができる可能性が期待出来る。両遺伝子検査の臨床応用に関する Prospective 試験結果を評価する際にも、INR の測定状況等の臨床状況により Genotype 診断の臨床的意義が異なることに注意する必要があると考えられる。

文 献

- 1) Takahashi H, Wilkinson GR, Nutescu EA, Morita T, Ritchie MD, Scordo MG, et al: Different contributions of polymorphisms in *VKORC1* and *CYP2C9* to intra- and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans. *Pharmacogenetics and Genomics* 2006; 16: 101-110.
- 2) Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, et al: Effect of *VKORC1* haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005; 352: 2285-2293.
- 3) Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, Grove AS, Barton S, Nicholas ZP, et al: Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiation oral anticoagulation. *Circulation* 2007; 116: 2563-2570.
- 4) Wen MS, Lee MTM, Chen JJ, Chuang HP, Lu LS, Chen CH, et al: Prospective study of warfarin dosage requirements based on *CYP2C9* and *VKORC1* genotypes. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 83-89.