〈抄録〉 第 22 回 日本臨床薬理学会年会 2001 年 12 月 14～15 日 横浜

トログリタゾンによる肝障害とシトクロム P450 の遺伝的多型

久保田 隆 廣^{*1} 神 代 龍 吉^{*2} 古 賀 郁 利 子^{*2}
井 出 達 也^{*2} 久 持 顕 子^{*2} 佐 田 道 夫^{*2}
伊 賀 立 二^{*1}

目的

インスリン抵抗性改善薬であるトログリタゾン (TGZ) は、肝機能障害などの副作用を引き起こすことから、2000 年 4 月に販売中止となった。TGZ による肝障害は、発現するまでに 2 ヶ月以上を要すなどの特徴が報告されているが、その主な原因はいまだ明らかにされていない¹⁾。そこで本検討では、TGZ による薬物性肝障害とシトクロム P450 (CYP) の遺伝的多型の関連について検討を行った。

方法

(1) 対象：TGZ 服用患者 41 名 (肝障害あり：10 例、肝障害なし：31 例)、および日本人健康成人 162～218 名を対象とした²⁻⁴⁾。
(2) ゲノタイプ：末梢血より抽出したヒトゲノム DNA を用い、以下の CYP 変異遺伝子 7 型の解析を行った。すなわち、CYP2C9*3、CYP2C19*2、*3、CYP2D6 *2、*5、*10、*14 について Allele-specific PCR 法、PCR-RFLP 法、および Long-PCR 法により解析し

Table 1. Genotype analysis for patients and population controls with respect to CYP2C19

CYP2C19 genotype	With liver injury (n=10)	Without liver injury (n=31)	Population controls (n=186)	P value
[EM]				
*1/*1	2	13	65	
*1/*2	3	12	63	0.025 †
*1/*3	0	2	23	
(%)	(50.0)	(87.1)	(81.2)	0.032 ‡
[PM]				
*2/*2	1	1	12	0.614 §
*2/*3	1	1	20	
*3/*3	3	2	3	
(%)	(50.0)	(12.9)	(18.8)	

† Comparison between patients with liver injury and without liver injury determined by using the Fisher's exact test.

‡ Comparison between patients with liver injury and population controls determined by using the Fisher's exact test.

§ Comparison between patients without liver injury and population controls determined by using the Fisher's exact test. Comparisons were made between sum of *1/*1, *1/*2, *1/*3 and sum of *2/*2, *2/*3, *3/*3.

^{*1} 東京大学医学部附属病院薬剤部

〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

^{*2} 久留米大学医学部第二内科

Table 2. A period related to the occurrence of troglitazone-induced liver injury

CYP2C19 genotype	With liver injury (n=10)	Day
[EM]		
*1/*1	2	
*1/*2	3	318 ± 250
*1/*3	0	
[PM]		
*2/*2	1	
*2/*3	1	81 ± 27
*3/*3	3	

た。

なお、遺伝的多型解析方法、およびコントロールとして用いた健常成人の変異遺伝子頻度については、既報を参考に行った²⁻⁴⁾。

結果 および 考察

肝障害ありの患者 10 名の CYP2C19 ゲノタイプは EM 群が 5 例 (50.0 %)、PM 群が 5 例 (50.0 %) と同数存在し、肝障害なしの患者 31 名の PM 頻度 (12.9 %: 4 例)、および健常成人のそれ (18.8 %: 35 例) と比較して有意に (前者 $p = 0.025$ 、後者 $p = 0.032$: χ^2 Fischer) 高かった (Table 1)。一方、CYP2C9 と CYP2D6 遺伝的多型における変異遺伝子頻度の差異は各群間に認められなかった。

TGZ による肝障害発現はアレルギー症状を伴わず、肝障害の初期では血清 alanine aminotransferase 値が徐々に上昇することなどからある特定個人に発現していることが考えられる。また、肝障害患者における TGZ、およびそのキノン体代謝物の血中濃度曲線下面積は健常成人のそれに比べてそれぞれ 46 %、154 % 上昇することが報告されている⁵⁾。

TGZ は硫酸・グルクロン酸抱合を受け、一部がキノン体に酸化されるものの、CYP による酸化反応は主要な代謝経路とは異なる⁶⁾。しかし、TGZ 服用開始から肝障害発現までの日数は、CYP2C19 の EM 群で平均 318 ± 250 日であるのに対し、PM 群では平均 81 ± 27.4 日と短い傾向にあり、PM ほど肝機能障害の発現が早いことが示唆された (Table 2)。

結論

「肝障害あり患者」の CYP2C19 PM 頻度 (50.0 %) は、「肝障害なし患者」(12.9 %)、および「健常成人」(18.8 %) のそれと比較して有意に高かった。また、TGZ 服用開始から肝障害発現までの日数は、CYP2C19 EM の患者が平均 318 ± 250 日であるのに対し、PM の患者は平均 81 ± 27 日と短い傾向が見られた。

以上のことから、TGZ による肝障害誘発性には、CYP2C19 の遺伝的多型が関与している可能性が示唆された。

文献

- 1) P.B.Watkins and R.W.Whitcomb., *N Engl J Med.*, 338 (1998) 916.
- 2) T.Kubota, K.Chiba and T.Ishizaki. *Clin Pharmacol Ther*, 60 (1996) 661.
- 3) K.Nasu, T.Kubota and T.Ishizaki. *Pharmacogenetics*, 7 (1997) 405.
- 4) T.Kubota, Y.Yamaura, N.Ohkawa, H.Hara and K.Chiba. *Br J Clin Pharmacol*, 50 (2000) 31.
- 5) P.Ott, L.Ranec and M.A.Young., *Eur J Clin Pharmacol.*, 54 (1998) 567.
- 6) K.Kawai, Y.Kawasaki-Tokui, T.Odaka, F.Tsuruta, M.Kazui and H.Iwabuchi., *Drug Res.*, 47 (1997) 356.