

薬物代謝酵素の遺伝的多型の実例 ～薬物治療を受ける年齢になってからの経験～

清水 瓊子(10期 1967年卒)

50歳頃になって「薬物代謝酵素の遺伝的多型」というものの存在を知りました。

私は学部卒業後、札幌医大病院薬剤部に勤務し定年まで、調剤からはじまり、薬にまつわる仕事に従事しました。これから記述することは、1994年、試験研究係に配属された以降のことになります。出身の分析学講座は卒業後も忘年会などに参加する機会があり、先輩、後輩とのつながりが生きていました。どのような経緯で私が講座の研究に参加することになったのかは覚えていないのですが、仕事の内容が「研究」ということになったので、アドバイスを求めて鎌滝哲也先生のもとに行きました。そうしているうちに道立衛生研究所とのつながりもでき、のちに発表されることになる「日本人家系におけるシトクローム P450 2D6 (CYP2D6) の遺伝的多型の解析」の論文¹⁾のもととなる研究に参加することになりました。

最初に分析学教室で数日かけて遺伝子の増幅作業の実習をさせていただきました。しかし、私がこの研究の一員として名前をつらねることになった理由は、メンバーの中で唯一、私の家系だけが「多型」を示したからなのです。父母と私、弟、妹の家族全員に多型が認められました。

主に肝臓で代謝される薬物を服用した時、体内から排泄されにくく、薬効や副作用が強まることになります。代謝されてから有効となる薬の場合は、逆に効果が減弱します。

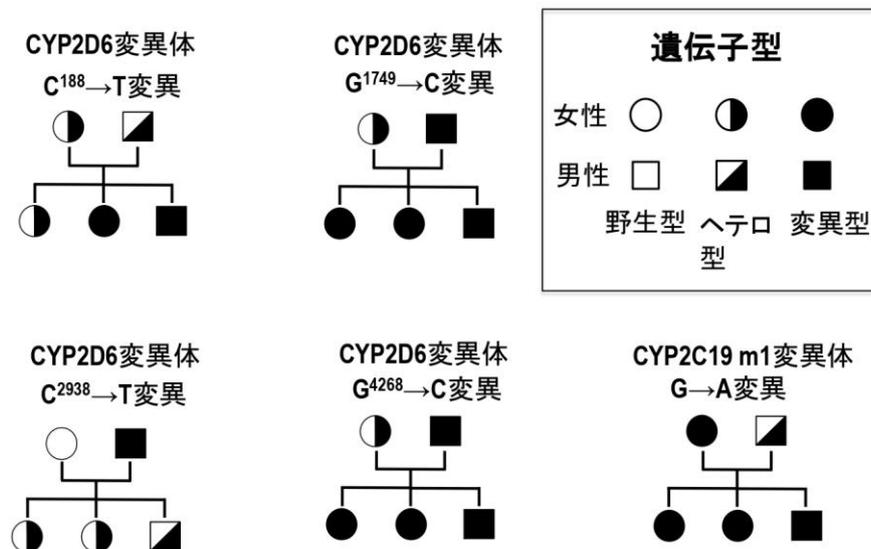
解析の結果としてもらった2枚のプリントには、「New CYP2D6 variants」と「CYP2C19 m1 variant」のタイトルがあります(下図)。私たち家族は、PM (poor Metabolizer) ということになります。

この原稿依頼を受けた頃は、薬物治療を受け始める年齢になってきている全員年下のいとこ達に、注意すべきことを伝えなければと考えて、資料を作り、実行し始めていました。ネットからの医療用医薬品の情報の入手方法も教えました。

以下は自分が向き合っている疾患と治療薬、さらに今後、罹患するかもしれない病気をいくつか予想して、その場合の薬物治療の注意を具体的な医薬品を例にして書きます。また、後々「多型であること」が理由であったと判明または推測される、在職中のエピソードもいくつか。

71歳の2015年冬、友人のお供として受けた心臓のCT検査で冠動脈の狭窄が見つかりました。その3日後、ステ

図 CYP1に多型を示す我が家の家系



ント2個挿入。以降これまで4回、計5個のステント挿入、1回のレーザー治療を受けました。これ以前も以降も心筋梗塞の胸痛を経験することが無かったのは幸運でした。「こんなに(狭窄が)ひどいのに、どうして無症状なのだろう」とは施術をしながら発した医師の言葉です。頭上には拡大モニター画面があり、私は自分の血管の画像を見ていました。

治療後、ただちに効果は実感できました。1回目のステント挿入後から、急な坂道での息切れは減りました。我が家は藻岩山の中腹にあるのです。

定年後、健康診断で血圧、コレステロール値はやや高めでした。しかし、私は「収縮期血圧は140くらいなければ元気が出ない、コレステロールも質素な食事なのに、なぜ？」と薬物治療には消極的でした。しかし、これ以降は血圧と脂質の値を管理しなければなりません。71歳にして薬物代謝酵素の遺伝的多型の現実を経験することになりました。具体的には薬物血中濃度時間曲線下面積(AUC)の増加、半減期の延長がもたらす薬効増強と体調不良の発現です。

初診時、LDL 178 mg/dL (↑)なので高コレステロール治療薬のロスバスタチンが5 mg、1日1回処方されました。次回は130 mg/dLと正常値になりましたが、スタチンは10 mgに増量され、日記には「非常に疲れる」の記載があります。

20日後、97 mg/dLを示し、ここで主治医に薬物代謝酵素の遺伝的多型の説明をするも、全く受け入れられず「とにかくコレステロールを下げる」の一点張り。スタチン10 mgは続行されました。

あまりにも体調が悪く、気力もなく、通常の自分とは別人のようなので、友人の内科医のもとへ2度行きました。1度目にスタチンは2.5 mgに減量し、エゼチミブ10 mg(小腸コレステロールトランスポーター阻害剤)を併用することになりました。エゼチミブの作用は小腸でのコレステロール(食事+胆汁由来)の吸収を54%抑制するとなっています。2度目にはスタチンをさらに1.25 mgと半減させました。

初診から5ヶ月後、心臓外科医に服薬の変遷と総コレステロール他の脂質値を見せ「今後の薬物療法は内科医と相談して行きたい」と申し出て、了解を得ることができました。以後は数年おきにCT検査を受け、直近の2021年12月は「問題なし」の結果でした。

最近の検査では、LDL 67 mg/dLと正常値を少し下回っ

ています。意欲がわからないなどの体調不良を感じ、下がり過ぎだなと思う場合は、ロスバスタチン錠を少し削り、20%くらい減らして服用しています。すると、元気が出てきます。実に微妙な調節ですが、現実なのです。ロスバスタチン錠の最小規格は2.5 mgです。この薬の半減期は長いので、2日に1回、1錠を服用することで1日量を1.25 mgと表現しています。この薬はLDL値の低下が不十分な場合は漸次、1日10 mgまで増量できることになっています。私がいかに少量で十分な効果を得ているかがわかってと思います。なお、家族性高コレステロール血症などの重症患者には、1日20 mgまでの使用が認められています。

血圧も服用量の調節が必要でした。当初内科医の処方ではバルサルタン20 mgでしたが、10 mgになりました。最小規格20 mgを半分に割って毎日服用します。

なお、減塩と飽和脂肪酸をなるべく避ける食事を続けています。LDLの測定キットがあるそうですが、使用したことはありません。

薬物の体内動態などの情報は医薬品の「添付文書」と呼ばれるものに記載されています。これはネットで入手できます。独立行政法人医薬品医療機器総合機構と入力し、「医療用医薬品」を選択。次に一般名・販売名(医薬品の名称)欄に医薬品の名称を入力し、「検索」をクリックします。次画面の<添付文書 PDF>をクリックすると、最新の添付文書そのものが見られます。適応症、副作用、体内動態など、多くの情報が得られます。代謝酵素に関する情報は記載されていないこともありますが、通常は**相互作用、薬物動態、代謝、血中濃度**といった項目か、半減期などがわかるグラフのそばにあります。

ロスバスタチンの記載は、in vitro 試験として「N-脱メチル化に関与する主なP450分子種はCYP2C9及びCYP2C19であったが、CYP2D6やCYP3A4が関与する可能性も示唆された」となっています。先に示したように私はCYP2D6とCYP2C19には多型のあることがわかっています。まさに、常用量の服用では効きすぎて**<具合が悪くなるはず>**なのです。

バルサルタンの代謝は「主としてCYP2C9の関与が示唆されている」との記載があります。私の場合、CYP2C9は遺伝的多型があるかどうかはわかっていません。それでも、服用量を調節(最小規格よりも少なく)しなければならないので、CYP2C9にも多型があるのかもしれないと推測しているのです。収縮期血圧が110あたりでは無気力と

なり、140前後が安心できます。

薬物代謝酵素の遺伝的多型は、少ない量の薬で十分な薬効が期待できるので、有利な体質と考えることもできますが、常用量の服薬が思わぬ体調不良の原因になり、また副作用の増強は大変危険なことです。

最近の週刊誌に取り上げられる「薬についての注意」の記事の背景に、「多型」の存在があるのではと想像しています。内容のチェックにと思い数冊を購入してみましたが、全くの期待外れ、学術的な説明はありませんでした。

「ゲノム解析サービス」として、CYP2C19 遺伝子多型受託解析を行う事業があるようです。この「多型」は日本人の頻度が約 20%とされています。

自分にとって祖先から受け継いだ資質のうち、コレステロール産生能力は絶大な効果があったと思います。他人との違いを感じたこととして<食事なしで、お腹が減っても活動できる。空腹感がほとんどない>があります。

その謎は 2000 年代に相次いで発売されるようになったコレステロール合成阻害薬を服用することによって解かれました。LDL(悪玉コレステロール)こそが私の元気の源だったので。

のちに判明した中毒事件のこと

トキシラボという薬物検出装置がありました。薬物の関与が疑われる救急患者の尿や胃液などから薬物を検出するものです。薬科大学の学生さんが病院実習に来た時、これを行う計画で自分が被検者となり、抗うつ剤(普通薬イミプラミン錠)をのみました。ところが尿を採取する前に倒れて立ち上がれなくなり、実習は中止となってしまいました。あらためて調べると、この薬は CYP2D6 で代謝され、CYP2C19、CYP1A2、CYP3A4 も関与していると考えられているそうです。

新発売の徐放製剤の品質評価研究に参加して、意外な展開に

古くから使用された気管支喘息の薬、テオフィリンの1日の服用回数を減らす目的で発売された徐放性の錠剤についての研究を北海道薬科大と行った時、ボランティアとして数日服用しました。ところが、浮腫が発生し脚、顔などがパンパンに腫れました。病院に勤めていても、診療受付時間外だったので、近隣の札幌大呼吸器科出身の先生がいる病院に駆け込みました。「アンタ、このままじゃ死ん

でしまうよ」と、すっかり変わった私の顔を見ての第一声でした。後日、その時のテオフィリン血中濃度グラフを、薬剤部長室で、板谷幸一部長と大和田栄治教授から見せてもらいました。「ひどい目にあったね」の言葉とグラフ用紙の上方の、不気味な血中濃度が一直線になった図は忘れられません。この薬は CYP1A2 で代謝されることを、この原稿のために調べて知りました。自分はこの酵素にも多型なのかな? 今後、新たに服用することになるかもしれない薬への参考になります。この時に診察してくれた N 先生は学生時代から薬剤部によく来る、珍しい方でした。私はその後も、開業された先生のもとに患者として行くことがあります。

これから私が罹患した場合、注意すべき薬剤と副作用

乳がん:病巣摘出手術後、通常 5 年間処方される抗エストロゲン剤のタモキシフェン錠による脳血栓症。(代謝酵素; CYP2D6 他)

肺がん:ゲフィチニブ錠。抗悪性腫瘍剤には多種の重篤な副作用があり、患者の全身状態が悪いと致命的になる。(代謝酵素;CYP2D6 他)

アルツハイマー型・レビー小体型認知症:認知症症状の進行抑制とされるドネペジル錠による心筋梗塞など。(代謝酵素;CYP2D6 他)

最後に、鎌滝先生はじめ、冒頭の研究に関わりのあった皆様へ、感謝の気持をお伝えいたします。おかげさまで、「多型」の当事者であることが、薬剤師としての任務に説得力をもたらしていることをお知らせいたします。ありがとうございました。

参考文献

- 1) Y. Katoh, K. Shimizu, A. Kubo, H. Ogawa, *Rep. Hokkaido Inst. Pub. Health* (道衛研所報), 58, 11-17 (2008)

同窓会 HP: 2022 年 9 月 20 日公開