

氏名	みやがた よう 宮形 養
学位の種類	博士 (歯学)
学位授与番号	岩医大院歯博第268号
学位授与の日付	平成23年3月10日
学位論文題目	Clinical significance of Combined CYP2C9 and VKORC1 Genotypes in Japanese Patients Requiring Warfarin 日本人ワルファリン服用者での CYP2C9 と VKORC1 の遺伝子一塩基多型解析の臨床的意義

論文内容の要旨

I 研究目的

日本では高齢化社会になりつつあり、歯科医療施設を受診する患者は心血管や脳血管疾患を有していることが多い。なかでも、抗凝固・抗血小板療法を受けている患者の受診率は高い。米国の統計では、抗凝固療法として使用されるクマリン (ワルファリン) の不適切な凝固調節による重篤な副作用 (脳出血や脳梗塞) が多く、医療経済的にも問題となっている。近年、個人の薬物への応答性の一つとして遺伝子一塩基多型が注目されている。本研究では、ワルファリンの薬物代謝や感受性に関わる CYP2C9 (シトクローム P450) と VKORC1 (vitamin K epoxide reductase complex, subunit 1) の遺伝子一塩基多型を解析して、遺伝子一塩基多型を基盤としたワルファリンによる安全な抗凝固療法の個別化医療の意義を検証した。

II 研究方法

本研究は、岩手医科大学歯科医療センター、循環器医療センターを受診した心疾患患者 35 人 (弁膜症 9 例、心房細動 19 例、冠動脈バイパス術後 5 例、慢性肺塞栓症 2 例) と健常対象者 125 人を対象とした。ガイドラインで定めるプロトロンビン国際標準化比 (Prothrombin international normalized ratio; PT-INR) を基準に心疾患患者 35 人に S-warfarin を経口投与した。腎機能不全、肝機能不全の患者は除外した。なお、PT 時間は凝固時間測定機器 (MDA, Biomerieux Inc.) で計測して、PT-INR 値は PT^{ISI}より求めた。採取した血液から DNA を抽出し、Real-Time PCR による CYP2C9 の遺伝子多型 [CYP2C9*² (416 C > T), CYP2C9*³ (1061 A > C)] と VKORC1 の遺伝子多型 [intron 1-136 C > T (1173 C > T)] を解析した。ワルファリン維持量の予測因子である Warfarin Responsive Index (WRI) は、CYP2C9 と VKORC1 の遺伝子多型ハプロタイプの組み合わせより算出した。VKORC1 では、TT 型をスコア 0、CT 型および CC 型をスコア 1 とした。CYP2C9 では、CYP2C9*¹/¹ および CYP2C9*³/³ をスコア 0、CYP2C9*¹/³ をスコア 1 とした。CYP2C9 と VKORC1 の遺伝子多型ハプロタイプより求めた WRI と 3ヶ月間のワルファリン平均維持量との関係、脳血管イベント (出血および塞栓症) との関係を検査した。なお、脳血管イベントは、脳コンピュータ断層撮影で確認した。

III 研究成績

1. 対象 160 名の遺伝子多型頻度についてみると、CYP2C9*²では全て CC 型 (野生型)、CYP2C9*³では AA 型 93.8%、AC 型 6.2%であった。VKORC1 では CC 型 (野生型) 1.2%、CT 型 13.8%、TT 型 85%であった。今回の CYP2C9 および VKORC1 の遺伝子多型の頻度は、既に報告されている日本人の典型的分布と同様であった。
2. ワルファリン服用患者 35 例の CYP2C9 遺伝子多型は全て野生型 (CYP2C9*¹/¹) であった。VKORC1 遺伝子多型 CC 型でのワルファリン維持量は 4.5mg、CT 型 3.4mg、TT 型 2.9mg であり、CC 型では有意に高値であった。
3. WRI 2 の患者のワルファリン平均維持量は、WRI 2 では WRI 1 の患者に比べて有意に高値であった (3.7mg vs. 3mg, $p < 0.01$)。
4. ワルファリン服用患者の脳血管イベント調査では、4 名の脳血管イベント (脳出血 2 人、脳梗塞 2 人) を確認した。脳出血患者では WRI 2、脳梗塞患者では、WRI 1 であった。

IV 考察及び結論

ワルファリンは心臓弁膜症に対する機械弁を用いた弁置換術後や心房細動の原因となる脳塞栓症予防、あるいは深部静脈血栓症による肺塞栓症予防などにしばしば投与される。しかし、治療域が狭く、個人による副作用の出現が大きく重篤な合併症が報告されている。

一般的に、抗凝固療法のガイドラインでは、適切な PT-INR (<3.5) 範囲内の歯科手術や小手術前ではワルファリンの継続を勧めている (クラス IIa)。ワルファリン継続下の歯科手術において重篤な出血が生じた報告は少ない。一方、歯科治療時のワルファリン中断における血栓塞栓症の報告がある。CYP2C9 と VKORC1 の遺伝子多型解析によるハプロタイプ分類 (WRI) はワルファリン維持量の予測に有用であった。脳血管イベント発症との関連については、今後、更なる検討を要する。本研究は、遺伝子一塩基多型を基盤としたワルファリンによる安全な抗凝固療法個別化医療の口腔外科領域への導入の有用性を示した。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 城 茂 治 (口腔外科学講座 歯科麻酔学分野)
副査 教授 杉 山 芳 樹 (口腔外科学講座 歯科口腔外科学分野)
副査 教授 中 居 賢 司 (総合歯科学講座 歯科内科学分野)

近年、薬剤代謝と遺伝子一塩基多型 (SNP) との関連が注目されている。遺伝子に分解酵素活性を低下させる SNP があると、薬剤効果が強く発現したり、有毒な中間代謝産物が蓄積することがある。また、薬剤が有効に働くことができないような SNP があると、投薬量を増やすなどの処置が必要となる。投薬前に個々の患者の SNP を検査し、その遺伝子型から適切な薬剤の投薬量を決定するなどして、副作用の少ない、効率的な治療効果を得ようとする「個別化医療」が期待されている。

一方、日本は急激に高齢者社会が進んでいる。歯科医療施設を受診する循環器疾患を有する患者も多くなっている。このうち抗凝固療法を受けている患者は多く、ワルファリン服用者は 100 万人以上存在すると言われる。口腔外科を受診し観血的処置を受けるワルファリン服用患者は多い。

本研究では、本学歯科医療センター、循環器医療センターを受診した心疾患患者 35 名と健常対象者 125 名について、説明と同意を得て採血した血液から DNA を抽出して CYP2C9 と VKORC1 の遺伝子多型を解析した。また、心疾患患者 35 名について S-warfarin を経口投与し、CYP2C9 と VKORC1 の遺伝子多型からワルファリン維持量予測因子である WRI (Warfarin Responsive Index) を算出した。そして、3 か月間のワルファリン平均維持量と WRI との関係、脳血管イベントとの関係を調査した。

その結果、CYP2C9*2 は全て CC 型 (野生型) で、CYP2C9*3 は AA 型 (野生型, 93.8%)、AC 型 (6.2%) であった。VKORC1 は CC 型 (野生型) 1.2%、CT 型 13.8%、TT 型 85% であり、CYP2C9 と VKORC1 の遺伝子多型分布は従来報告されている日本人と同じ比率であった。また、ワルファリン服用患者の CYP2C9 は全て同じ型で、VKORC1 は CC 型のワルファリン維持量は 4.5mg、CT 型では 3.4mg、TT 型では 2.9mg であった。VKORC1 の CC 型は有意にワルファリン維持量が高かった。WRI についてみると、スコア 2 の患者の維持量 (3.7mg) は WRI スコア 1 の患者 (3.0mg) よりも有意にワルファリン平均維持量が高かった。さらに脳血管イベント調査では 4 名にイベントがみられた。内訳は脳出血が 2 名で、その WRI スコアは 2 であった。また脳梗塞が 2 名で、その WRI スコアは 1 であった。

CYP2C9 の遺伝子一塩基多型は多くの薬剤の代謝に関与することが知られている。本研究結果を応用することで、今後、抗菌薬や NSAIDs など歯科で使用頻度の高い薬剤に対する個別化医療が進展すると思われる。

試験・試問の結果の要旨

最初に本論文の目的、概要について説明がなされた。次いで研究方法、結果ならびにその考察と今後の研究展開について試問した結果、いずれも適切な回答が得られた。また、口腔外科学に関する十分な知識も有し、学位に値する学識と研究能力を備えているものと判定した。