

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 7 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592049

研究課題名(和文)ワルファリン代謝酵素のゲノム解析によるオーダーメイド医療に関する研究

研究課題名(英文) Incidence of drug interaction when using proton pump inhibitor (PPI) and warfarin according to cytochrome P-450 (CYP) 2C19 genotype in Japanese

研究代表者

秦 光賢 (Hata, Mitsumasa)

日本大学・医学部・講師

研究者番号：00350017

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 500,000円、(間接経費) 150,000円

研究成果の概要(和文)：開心術後のプロトンポンプ阻害薬(PPI)と抗凝固療剤ワルファリン(WF)の相互作用について代謝酵素CYP2C19遺伝子型(早い代謝のEM、中間型のIM、遅い代謝のPM)による薬剤相互作用への影響に関して研究を行い、PPIとしてLansoprazoleをWFと併用した場合、患者の遺伝子系がIMであると出血合併症のリスク(Odds 3.14, P=0.0017)が有意に高くなると判明した。

研究成果の概要(英文)：The US Food and Drug Administration has suggested that proton pump inhibitors (PPI) increase the international normalized ratio(INR) when used concomitantly with warfarin(WF), because of being metabolized by cytochrome P450(CYP)2C19. We assessed whether CYP2C19 genotypes and type of PPI accentuated the drug interaction. The study group was 82 patients who needed WF after surgery and had their CYP2C19 genotypes analyzed in advance. We randomly divided them into two groups: Group I(n=41) who had lansoprazole, and Group II(n=41) who had rabeprazole. Bleeding events complicated 10 patients in Group I, but none in Group II. Logistic regression analysis revealed that over-INR, and pair of lansoprazole and CYP2C19 intermediate metabolizer were independent predictors of bleeding events. If a patient had the intermediate metabolizer CYP2C19 genotype and concomitant use of WF and a PPI after open heart surgery, lansoprazole intensifies the effects of WF and is associated with bleeding events.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：ゲノム創薬 抗凝固療法 薬剤相互作用

1. 研究開始当初の背景

- (1) 開心術後の消化管出血の合併による院内死亡率は高い。その予防にはプロトンポンプ阻害薬(PPI)が有効であるが、開心術後にワルファリン(WF)を必要とする場合、両者の併用により逆に消化管出血のリスクが高まることも知られている。これは両者が主に薬剤代謝酵素 CYP2C19 により代謝されるため、WF 血中濃度が上昇しプロトロンビン時間国際標準化値(INR)が異常高値となるためである。
- (2) WF1mg には光学異性体の S 体と R 体が 1:1 で配合されており、抗凝固能力は S 体が R 体の約 5 倍である。さらに 2 つの光学異性体は代謝酵素が異なり、S 体は SYP2C9 で、R 体は SYP2C19 で代謝がなされる。これまで抗凝固能力の強い S 体を代謝する SYP2C9 の遺伝子変異による出血傾向は知られていたが、この現象は競合薬の非投与下で顕著になることが知られている。WF の競合薬である PPI を併用した場合は、R 体の代謝が遅延するリスクが INR 異常値に大きく影響する可能性がある。
- (3) CYP2C19 は遺伝子多型が存在し、代謝の迅速な Extensive metabolizer(EM)、中間速度の Intermediate metabolizer(IM)、代謝の遅い Poor metabolizer(PM)の 3 タイプがあり、それぞれ薬剤代謝速度が異なる。
- (4) CYP2C19 の遺伝子多型は民族間で差があり、日本人は欧米人に比して IM,PM などの代謝の遅い遺伝子系が約 6 割を占めている。
- (5) CYP2C19 のゲノム解析により、患者の遺伝子系情報が事前に入手可能であれば、WF の投与量や併用する PPI の選択におけるオーダーメイド処方を行い、INR 異常値や出血合併症の予防が可能になる可能性が考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、開心術施行後 PPI と WF 併用症例における CYP2C19 における遺伝子解析を行い、EM、IM、PM それぞれの症例における INR の変化および PPI の薬剤血中濃度および WF 投与量、出血合併症、血栓塞栓症等の出現頻度について測定し、各遺伝子型症例における WF の適正投与量、適正 PPI の選択方法に関するオーダーメイド治療を確立することを目的とする。

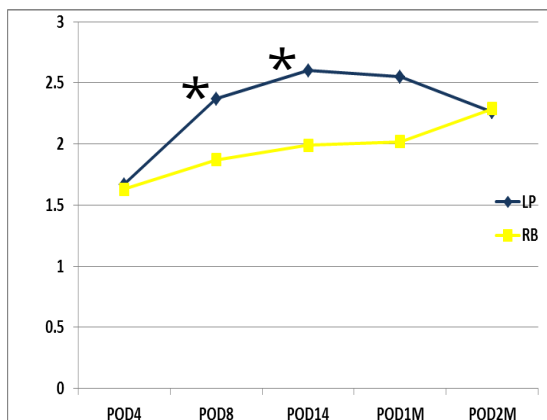
3. 研究の方法

待機的開心術施行症例 112 症例に対し患者全血より DNA を抽出して sequencing を行い CYP2C19 genotyping を行った。このうちもう一つの代謝酵素である CYP2C9 の遺伝子系と、その代謝酵素の標的蛋白 VKORC1 の遺伝子型が一致する 82 例(SYP2C9 : *1/*3, VKORC1 : T/C に統一)を対象とした。対象例を WF に併用する PPI として Lansoprazole を用いた LP 群 41 例と Rabeprazole を用いた RB 群 41 例に分類した。WF は初回投与量 3mg で 3 日間投与し以後術後 8 日目、14 日目、一か月、2 か月時点で INR を比較し、その間経過中の INR を 1.6 から 2.6 を目標に WF 投与量を適時調節した。2 群間で術後平均 WF 投与量、Max INR、INR 異常高値例(3.5 以上)、出血合併症頻度につき比較し、INR 異常高値、合併症出現のリスクにつき PPI 種と各遺伝子型の組み合わせとの関係につき検討を行った。

4. 研究成果

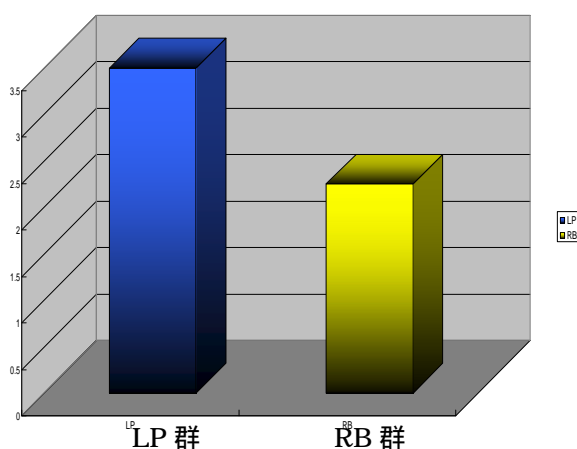
対象例の CYP2C19 遺伝子型は、LP 群は EM41.5%、IM34.1%、PM24.4%で、RB 群は EM41.5%、IM46.3%、PM12.2%で有意差を認めず比較検討に相応しい母集団であった。その他、年齢、男女比についても有意差は認めなかった。平均 WF 投与量に差はなかったが術後第 8 病日において INR は LP 群 2.37 ± 0.96 、RB 群 1.87 ± 0.54 、第 14 病日におい

て LP 群 2.60 ± 0.94 , RB 群 1.99 ± 0.54 とどちらも LP 群で有意に高値を示した ($P=0.0005$), (図 1) .



【図 1】

在院中の Max INR 値は LP 群 3.32 ± 0.99 , RB 群 2.29 ± 0.55 と LP 群で有意に高値であった ($P<0.0001$) (図 2) .



【図 2】

INR 異常高値 (> 3.5) 出現率は LP 群 17 例 (41.5%) で, RB 群の 2 例 (4.9%) に比して有意に高値であった ($P=0.0004$) . INR 異常高値例のうち出血合併症は RB 群では認めず LP 群は 10 例 (24.4%) と有意に高率であった . 出血合併症は, 上部消化管出血と考えられるタール便を 3 例, 大腸憩室からの下部消化管出血を 3 例, 肩関節内出血を 1 例, 眼球結膜内出血を 1 例, 創部出血を 2 例に認めたが, 全症例早期に発見し WF の一時中止による対応のため大事には至らず, 早期に軽快した . RB

群で 1 例にアテローム塞栓と思われる経度の脳梗塞を認めたが有意差はなかった . 単回帰分析による出血合併症のリスク解析では INR 異常高値 ($P<0.0001$) , LP 群 ($P=0.0023$) , LP と IM タイプの組み合わせ ($P=0.0010$) の 3 項目が有意と判定され, Logistic 回帰の結果, INR 異常高値 (Odds Ratio 3.58, 95%CI 3.48 – 368.25, $P<0.0001$) および LP 群と IM genotype の組み合わせ (Odds Ratio 2.39, 95%CI 1.108 – 29.491, $P=0.0009$) の 2 項目が出血合併症のリスクとして判定された .

【結論】開心術後 WF と PPI を併用する場合, CYP2C19, IM 症例では, PPI として Lansoprazole を併用した場合, その代謝過程の特徴から INR が異常高値になり早期出血合併症のリスクになると考えられる . 一方 Rabeprazole は非酵素的代謝を特徴とするため開心術後早期に WF と併用する場合は安全であると結論付けられる .

上記の研究成果は, 下記 5 に示す各学会, 研究会で報告し, 国際誌に報告し既に承認され in press の状態である .

5 . 主な発表論文等

(研究代表者, 研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Hata M, Shiono M, Akiyama K, Sezai A, Wakui S, Kimura H, Sekino H : Incidence of drug interaction when using proton pump inhibitor (PPI) and warfarin according to cytochrome P-450 (CYP) 2C19 genotype in Japanese. The Thoracic and Cardiovascular Surgeon , 査読有 , in press .

Hata M, Akiyama K, Wakui S, Takasaka A, Sezai A, Shiono M : Does Warfarin Help Prevent Ischemic Stroke in Patients Presenting with Post Coronary Bypass Paroxysmal Atrial Fibrillation? Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery , 査読有 , 19(3) : 207-211 , 2013 .

DOI : 10.5761/atcs.oa.12.01950

〔学会発表〕(計 13 件)

秦光賢 : 開心術後の出血性合併症, 第 50 回日本腹部救急医学会総会, 京王プラザ

ホテル（東京都），2014.3.7
秦光賢、関野久邦、木村玄、秋山謙次、折目由紀彦、和久井真司、塩野元美：開心術後抗凝固療法・薬剤相互作用による合併症回避のためのオーダーメイド処方を目指したゲノム解析，第 66 回日本胸部外科学会定期学術集会，仙台国際センター（宮城県），2013.10.18
秦光賢：薬剤相互作用に注意！抗凝固療法による出血合併症に対する警告，第 29 回日本心血管インターベンション治療学会東海北陸地方会ビデオライブデモンストレーション，ウイंकあいち（愛知県），2013.5.18
秦光賢、畑博明、中田金一、瀬在明、吉武勇、和久井真司、高橋佳奈、八百板寛子、塩野元美：A 型急性大動脈解離緊急手術症例の潜在性冠動脈疾患に対するマネージメント，第 113 回日本外科学会定期学術集会，福岡国際会議場（福岡県），2013.4.13
秦光賢：抗凝固薬による出血性合併症のリスクマネージメント，城北 Circulation & Thrombosis seminar，ホテルメトロポリタン（東京都），2012.8.29
秦光賢：抗凝固薬による出血性合併症のリスクマネージメント，日本医師会生涯教育講座 出雲循環器研究会，出雲医師会館（島根県），2012.8.3
秦光賢：開心術後のワーファリンによる出血性合併症，ワーファリンセミナー，駿河台日本大学病院（東京都），2012.8.1
秦光賢：抗凝固薬による出血性合併症のリスクマネージメント，第 238 回新潟市医師会臨床懇話会，チサンホテル&コンファレンスセンター新潟（新潟県），2012.5.23
秦光賢：抗凝固薬による出血性合併症のリスクマネージメント，三条市医師会学術講演会，越前屋ホテル（新潟県），2012.2.10
秦光賢：抗凝固薬による出血性合併症のリスクマネージメント，ワーファリンセミナー，ベルセゾン志木（埼玉県），2012.1.18
秦光賢：抗凝固薬による出血性合併症のリスクマネージメント，伊勢地区医師会病診連携症例検討会特別講演会，伊勢パールピアホテル（三重県），2012.1.13
秦光賢、秋山謙次、和久井真司、高坂彩子、瀬在明、塩野元美：冠状動脈バイパス術後発作性心房細動に warfarin は必要か？，第 25 回日本冠疾患学会学術集会，大阪国際会議場（大阪府），2011.12.16
秦光賢：抗凝固薬による出血性合併症のリスクマネージメント，医薬品適正使用セミナー，友愛記念病院（茨城県），2011.11.11

6. 研究組織

(1) 研究代表者

秦 光賢（HATA ,Mitsumasa）
日本大学・医学部・講師
研究者番号：00350017

(2) 研究分担者

塩野 元美（SHIONO,Motomi）
日本大学・医学部・教授
研究者番号：20170847