

# 抗結核薬の副作用調査解析及び遺伝子多型との相関解析

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科生命薬科学専攻 樋口 則英

## [ 目的 ]

結核は世界的に注目されている再興感染症の一つである。生活水準の向上や効果的な抗結核薬の開発により罹患率も死亡率も順調に低下した。しかし、平均寿命の延長に伴う高齢者結核の再燃や AIDS 患者への感染、多剤耐性結核菌の出現、抗結核薬による副作用の発現などが深刻な問題となり、我が国でも 1999 年 7 月に「結核緊急事態宣言」が宣言された。

結核患者の中でも発病とその後の進展に、あるいは抗結核薬の治療効果や副作用の発現に個人差が存在する。発病や進展および治療効果には結核菌側と宿主側の両要因が関与している。一方、副作用の発現には抗結核薬に対する宿主側の要因の寄与が大きいとされている。現在の結核治療の主体は抗結核薬による化学療法であり、isoniazid (INH) と rifampicin (RFP) を含む 3 剤以上の抗菌薬の多剤併用と 6 ヶ月以上の長期治療が原則とされる。しかし、抗結核薬による副作用が発現すると抗結核薬の減量や治療の中止が余儀なくされ、治療の遷延や多剤耐性菌の出現を招く。そのため、治療継続の妨害要因となる副作用（肝障害、皮疹、好酸球増多症、薬剤熱、高尿酸血症など）の発現を防ぐことは結核治療において極めて重要である。よって、副作用にかかわる宿主側の要因を明らかにすることは、抗結核薬とその使用量の適切な選択、安全で長期間の投与、治療効果の向上に貢献できると考えられる。

そこで本研究では、治療継続の妨害要因となる副作用の調査や副作用発現群と非発現群間における遺伝子多型の出現頻度の比較により、副作用感受性遺伝子を同定し、この感受性遺伝子の多型が副作用の発現を予測できる biomarker となり得るかを検証した。

## [ 結果 ]

### I 抗結核薬の副作用に関する知見

1. 肝障害を起こした結核患者は同時に皮疹や薬剤熱も伴いやすいことがわかった。
2. 皮疹の出た患者に好酸球増多症や薬剤熱も合併しやすかった。
3. 薬剤熱の出た患者に皮疹や肝障害が出現しやすいことも判明した。

### II 薬物代謝酵素遺伝子の抗結核薬による副作用に及ぼす影響

1. NAT2\*6A haplotype をもつ結核患者は肝障害を起こしやすかった。  
( $P = 0.001$ , 95% CI = 1.648 - 7.585, OR = 3.535)
2. NAT2\*4 haplotype をもつ結核患者は肝障害を起こしにくかった。  
( $P < 0.001$ , 95% CI = 0.129-0.546, OR = 0.265)

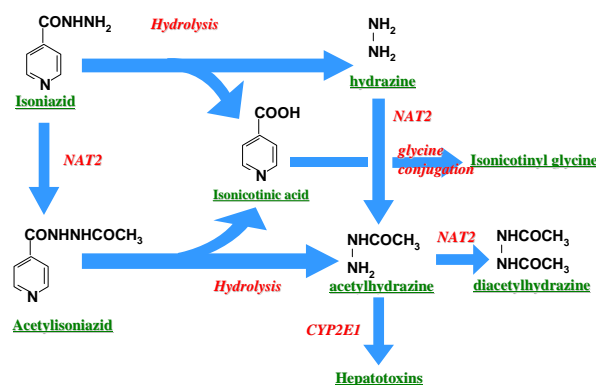


Fig. 2-1 . Metabolic pathways of isoniazid

3. *NAT2* 多型と皮疹は関連しなかった。
4. *NAT2\*7B* haplotype をもつ結核患者は薬剤熱を合併しやすかった。  
( $P = 0.018$  , 95% CI = 1.238-9.287 , OR = 3.391)。
5. *CYP2E1* や *GSTM1* 多型は副作用の危険因子でなかった。

Table 2-1. Distributions of *NAT2* -haplotypes in tuberculosis patients with and without hepatotoxicity

gene	haplotype	hepatotoxicity		OR	95%CI	P
		present (%)	absent (%)			
<i>NAT2</i>	<i>NAT2*4</i>	16 (44.4)	120 (73.2)	0.265	0.129-0.546	< 0.001
	<i>NAT2*6A</i>	14 (38.9)	29 (17.7)	3.535	1.648-7.585	0.001
	<i>NAT2*7B</i>	6 (16.7)	15 (9.1)	2.235	0.818-6.104	0.117
total number of allele		36	164			

Table 2-5. Distributions of *NAT2* -haplotypes in tuberculosis patients with and without drug fever

gene	diplotype	drug fever		OR	95%CI	P
		present (%)	absent (%)			
<i>NAT2</i>	<i>NAT2*4</i>	17 (56.7)	119 (70.0)	0.560	0.254-1.239	0.152
	<i>NAT2*6A</i>	6 (20.0)	37 (21.8)	0.899	0.342-2.361	0.828
	<i>NAT2*7B</i>	7 (23.3)	14 (8.2)	3.391	1.238-9.287	0.018
total number of alleles		30	170			

### III 酸化ストレス関連遺伝子の抗結核薬による副作用に及ぼす影響

1. *Nrf2* , *Keap1* , *HMOX1* 多型は副作用発現と関連しなかった。
2. *Bach1* 多型の T21884C SNP で変異型 C allele のホモ接合体 (C/C genotype) の患者は肝障害を起こしやすかった ( $P = 0.0178$ )。
3. *Bach1* 多型の T21884C SNP および A21175G SNP で変異型 allele のホモ接合体 (それぞれ C/C genotype と G/G genotype) の患者は皮疹を伴いやすかった(それぞれ  $P = 0.0472$  と  $P = 0.0401$ )。

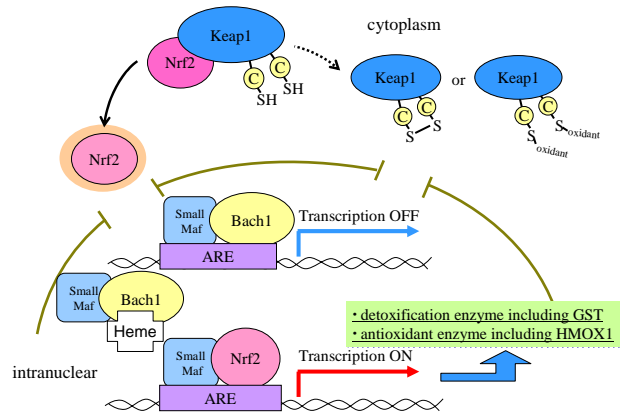


Fig. 3-1 . Signaling pathway including Nrf2, Keap1, HMOX1 and Bach1

Table 3-8. Genotype distributions of *Bach1* polymorphisms in tuberculosis patients with and without adverse effect

gene	SNP	genotype	hepatotoxicity			rash			drug fever		
			present (%)	absent (%)	P	present (%)	absent (%)	P	present (%)	absent (%)	P
<i>Bach1</i>	C-17286T	C/C	4 (22.2)	9 (11.0)	0.2435 <sup>b</sup>	5 (20.0)	8 (10.7)	0.3018 <sup>b</sup>	3 (20.0)	10 (11.8)	0.4047 <sup>b</sup>
		C/T	7 (38.9)	52 (63.4)		11 (44.0)	48 (64.0)		9 (60.0)	50 (58.8)	
		T/T	7 (38.9)	21 (25.6)	0.5698 <sup>b</sup>	9 (36.0)	19 (25.3)	0.3146 <sup>b</sup>	3 (20.0)	25 (29.4)	0.5477 <sup>b</sup>
	G-11255A	G/G	6 (33.3)	22 (26.8)	0.5732 <sup>b</sup>	9 (36.0)	19 (25.3)	0.3146 <sup>b</sup>	4 (26.7)	24 (28.2)	> 0.9999 <sup>b</sup>
		G/A	10 (55.6)	53 (64.6)		12 (48.0)	51 (68.0)		9 (60.0)	54 (63.5)	
		A/A	2 (11.1)	7 (8.5)	0.6627 <sup>b</sup>	4 (16.0)	5 (6.7)	0.2218 <sup>b</sup>	2 (13.3)	7 (8.2)	0.6205 <sup>b</sup>
	G-9652A	G/G	6 (33.3)	34 (41.5)	0.6026 <sup>b</sup>	9 (36.0)	31 (41.3)	0.8141 <sup>b</sup>	8 (53.3)	32 (37.6)	0.2683 <sup>b</sup>
		G/A	9 (50.0)	42 (51.2)		12 (48.0)	39 (52.0)		5 (33.3)	46 (54.1)	
		A/A	3 (16.7)	6 (7.3)	0.2029 <sup>b</sup>	4 (16.0)	5 (6.7)	0.2218 <sup>b</sup>	2 (13.3)	7 (8.2)	0.6205 <sup>b</sup>
	A21175G	A/A	5 (27.8)	26 (31.7)	> 0.9999 <sup>b</sup>	7 (28.0)	24 (32.0)	0.8060 <sup>b</sup>	8 (53.3)	23 (27.1)	0.0666 <sup>b</sup>
		A/G	8 (44.4)	47 (57.3)		11 (44.0)	44 (58.7)		6 (40.0)	49 (57.6)	
		G/G	5 (27.8)	9 (11.0)	0.1247 <sup>b</sup>	7 (28.0)	7 (9.3)	0.0401 <sup>b</sup>	1 (6.7)	13 (15.3)	0.6874 <sup>b</sup>
	T21884C	T/T	9 (50.0)	51 (62.2)	0.4274 <sup>b</sup>	12 (48.0)	48 (64.0)	0.1671 <sup>b</sup>	10 (66.7)	50 (58.8)	0.7760 <sup>b</sup>
		T/C	6 (33.3)	30 (36.6)		10 (40.0)	26(34.7)		4 (26.7)	32 (37.6)	
		C/C	3 (16.7)	1 (1.2)	0.0178 <sup>b</sup>	3 (12.0)	1 (1.3)	0.0472 <sup>b</sup>	1 (6.7)	3 (3.5)	0.4836 <sup>b</sup>
total number of patients			18	82		25	75		15	85	

<sup>b</sup> Homozygous population of one allele was compared to the rest of the population including the homozygote of the other allele and the heterozygote.

#### IV 抗炎症性サイトカインの抗結核薬誘発副作用に対する影響

##### 1. *IL-10* 多型は抗結核薬による副作用の危険因子でなかった。

###### [ 考察 ]

本研究により抗結核薬による副作用の危険因子となる新規の遺伝子多型が同定できた。薬物代謝酵素 NAT2 や抗酸化関連遺伝子 Bach1 は抗結核薬の副作用感受性遺伝子であることが示唆された。今後これらの遺伝子の機能解析が進むことは、抗結核薬による副作用発現の新たな機序解明に貢献できるかもしれない。

さらに、これらの遺伝子多型を新しい biomarkers として用い、抗結核薬を投与する前に副作用発現を予測する遺伝子診断に応用することで、副作用発現の高リスク患者を識別できることが期待される。その精度を高めるためには、症例-対照研究により副作用感受性遺伝子をさらに複数同定し、それらを組み合わせて遺伝子診断を行うことで予測診断の感度と特異度を高める必要がある。そして、最終的に感度と特異度の高い遺伝子診断法を確立した後に、その有用性を検証するためのコホート研究を実施するべきであろう。これらが実現すれば、副作用が発現して治療を中断することが予測される結核患者には抗結核薬を予め減量して投与することで継続した治療が可能となる。つまり、個々人の病態に応じて最適な治療法の選択、至適投与量の決定、治療効果・副作用発現の予測が可能となることを意味する。このことは患者にとっては副作用の心配もなく安全な治療を受けられ、各患者の体質に合ったテーラーメイド医療の実現に繋がるであろう。