

## オピニオン

# 診療における薬理遺伝学検査について

安藤 雄一\*

2022年5月、日本臨床薬理学会より「診療における薬理遺伝学検査の運用に関する提言」が公開された<sup>1)</sup>。診療で行われる薬理遺伝学検査のうち、遺伝性疾患の診断に関連しなければ一般的な検査と同様に包括同意または口頭同意で実施できるというのが提言の主旨である。薬理遺伝学検査は、がん細胞の遺伝子変異を検出して分子標的治療薬の適否を判断するコンパニオン診断とは異なり、検査対象は生殖細胞系列の遺伝情報である。そのため、多くの遺伝性疾患と同様に、検査結果が保険や雇用、結婚、教育など社会生活において患者や血縁者に不利益や差別をもたらすのではないかという懸念を理由に、一般的な検査や診療行為とは別扱いされてきた。しかし、薬理遺伝学検査は危険な副作用をもたらす薬物や有効性の乏しい薬物の投与を避けたり適切な投与量を推定したりするなど、患者に有益な情報をもたらすばかりでなく、検査結果によって患者や家族が社会的な不利益を被る可能性はないといってよい。少なくとも、一般的な検査や診療行為と同じレベルである。合理的に考えれば、どの患者も検査に同意しない(拒否する)ことはないであろう。ところが現在まで国内のおそらく全ての医療施設において、薬理遺伝学検査は書面による説明と同意(インフォームドコンセント)のもとに実施されてきた。医療現場に不要な負担をかけているだけであったともいえる。このような状況を考えると、今回の提言が薬理遺伝学検査と遺伝性疾患の遺伝学的検査を明

確に分けた意義は大きく、医療現場の不要な負担が軽減され、今後の薬理遺伝学検査の普及が促進されると期待される。筆者の所属する名古屋大学医学部附属病院では、2022年8月より初診患者に求めている包括同意に薬理遺伝学検査を追加している。

薬物療法の副作用や効果には患者間のバラツキがあることは不思議なことではない。しかし、そのバラツキの中に際立った反応を示すまとまった集団(poor metabolizer)が存在することが重要である。このような多型性は薬理遺伝形質と呼ばれ、1990年代後半の分子生物学研究によって、その多くが薬物代謝酵素の遺伝子多型による酵素活性の違いで説明されるようになった。薬物投与後に尿中に排泄される未変化体と代謝物の比(代謝比)をヒストグラムにすると、二峰性または三峰性を示すことで多型性を確認できる。チトクロムP450(CYP)2D6やCYP2C19、アセチル転移酵素、チオプリンメチル転移酵素が代表的であり、それぞれ抗ヒスタミン薬やコデイン、プロトンポンプ阻害薬、イソニアジド、チオプリン系薬物の薬物効果、とくに副作用との関係がよく知られている。筆者は1996年に大学院に入学すると、当時CYPをはじめ薬物代謝学の研究が盛んであった北海道大学薬学部国内留学する機会を与えられた。北大で薬物代謝学や薬理遺伝学を学ぶなかで、抗がん薬も体内において薬物代謝を受けるのだから、なかには際立った反応を示すまとまった集団が存在するのではと考えるようになった。その後名古屋大学に帰任してからも研究を進め、薬物代謝酵素であるグルクロン酸転移酵素(UGT1A1)が抗が

\* Yuichi Ando：名古屋大学医学部附属病院 化学療法部

ん薬イリノテカン(CPT-11)の重篤な副作用の予測に役立つことを報告した<sup>2)</sup>。この研究成果は、2008年に抗がん薬の副作用を予測する薬理遺伝学検査として保険承認につながっている<sup>3)</sup>。そして、今回の日本臨床薬理学会の提言では、筆者は学術委員会として作成に関わった。イリノテカンは1994年に保険承認されてから30年近く経た現在でも、がん薬物療法のキードラッグの一つである。そのような抗がん薬に一貫して関わることができたことは、がん薬物療法の研究者、また専門医として幸運であった。UGT1A1遺伝子検査は少しずつ診療現場に普及しているものの、まだ十分に活用されているとはいえない状況である。今回の提言によって、UGT1A1遺伝子検査がより多くの患者の治療に役立てられることを望んでいる。

## 利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) 日本臨床薬理学会学術委員会：診療における薬理遺伝学検査の運用に関する提言. 臨床薬理, 2022; 53: 155-157.
- 2) Ando Y, et al: Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. Cancer Res 2000; 15: 60: 6921-6926.
- 3) 安藤雄一：UDP グルクロン酸転移酵素(UGT) 遺伝子診断. 臨床検査データブック 2021-2022 (高久史磨監修), 医学書院, 2021; 807-809