

【背景】

プロカテロールは喘息や慢性閉塞性肺疾患の管理のためにたびたび使用される β_2 刺激薬である。その副作用として動悸や振戦に加え、Na-K チャネルに作用し血清 K 値の低下を認めることがある。しかしその重症度は個々で異なる。個々による効果、副作用発現の違いを代謝や作用に関与する遺伝的変異が要因の一つと考えた。今回、他の薬の影響を除外する為に健康者を対象にして遺伝子多型とプロカテロールの生理作用の関係について調査した。

【方法】

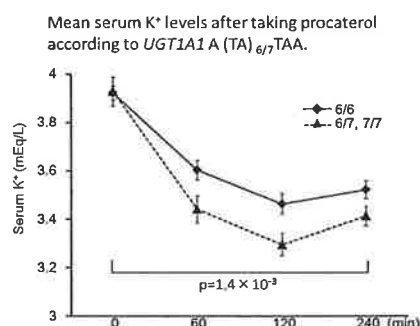
対象は 20 歳以上の非喫煙学生ボランティア 92 名。プロカテロールを $1\mu\text{g}/\text{kg}$ (最大 $50\mu\text{g}$) で内服し、経時的（内服前、内服 60 分後、120 分後、240 分後）に 240 分までプロカテロールの血中濃度、血清 K 値、身体的指標（血圧、脈拍、振戦）を確認した。遺伝子多型は、作用に関係する ADRB2(Arg16Gly, Gln27Glu)、また代謝に関係する CYP3A4(rs2246709, rs4646437) と UGT1A1(rs4148323, rs12479045, rs4148328, rs4663971, rs12052787, rs4148329, A(TA)_{6/7}TAA[7 回繰り返している遺伝子多型 : *28])でそれぞれの Tag SNP をタイピングした。

タイピングは ARMS 法, TaqMan probe 法, 直接シーケンスのいずれかを用いた。

【結果】

プロカテロールの血中濃度に影響する遺伝子多型は認めなかった。血清 K 値はプロカテロールの血中濃度と強い相関関係を示し、プロカテロールの血中濃度が高いほど血清 K 値は低下した。しかしプロカテロール濃度を補正した後も UGT1A1*28 を有する対象は有しない対象と比較し経時的な血清 K 値が有意に低下した

($p=1.4 \times 10^{-3}$)。他では血清 K 値と相関関係を示す遺伝子多型は認めなかった。その他の身体的指標と相関関係を示す遺伝子多型は認めなかった。 β_2 刺激薬の作用について多々報告を認める ADRB2 の遺伝子多型で身体的反応と関連を示すものは認めなかった。



【結論】

UGT1A1*28 を有する患者ではプロカテロールの投与、また他の肝臓で代謝される β_2 刺激薬の投与により重篤な血清 K 値の低下が起こる可能性が示唆された。特に喘息患者でステロイドを併用されていると血清 K 値はさらに低下しやすくなるので注意が必要である。本論文により UGT1A1*28 が β_2 刺激薬投与後の低 K 血症に影響する可能性が示唆された。治療効果が事前に予測できれば、あるいは、副作用リスクが予測できれば、より効果的に、より安全に薬物療法を開始するテーラーメイド医療を確立する基盤となることが期待され、本研究論文は学位を授与するに値すると判定した。