

31E13-am08S

日本人患者における warfarin の薬効影響因子に関する定量的研究

○泉谷 紘平¹, 田中 雅樹¹, 戸祭 美保¹, 平井 啓太¹, 吉澤-水野 美沙¹,
森脇 秀明², 秋本 剛秀², 林 秀樹¹, 土井 修², 井上 和幸¹, 辻 大樹¹,
伊藤 邦彦¹ (¹静岡県大薬, ²静岡県立総合病院循環器病セ)

【目的】ワルファリン(WF)の体内動態や感受性に関わる変動要因としてビタミン K エポキシド還元酵素複合体サブユニット1(VKORC1)や代謝酵素 CYP2C9 をコードする遺伝子の多型が報告されている。食品中に含まれ、また腸内細菌により合成されるビタミン K 群は WF 治療に影響を及ぼすことが知られているが、血中ビタミン K(VK)が WF 感受性に与える影響について定量的な検討の報告はほとんどない。本研究は臨床における WF 反応性の変動要因の詳細を明らかにすることを目的に、遺伝子多型と血漿中 WF および VK について定量的に検討した。

【方法】静岡県立総合病院にて WF を処方されている日本人患者を対象とした。文書による同意取得後、末梢静脈より採血し、白血球ゲノムを用いた遺伝子多型解析や WF および VK 群 (VK1, MK-4) の血漿中濃度測定を行った。また、カルテより患者情報を取得し、レトロスペクティブに解析した。本研究は、静岡県立総合病院及び静岡県立大学各倫理委員会の承認のもと実施した。

【結果】WF 投与量が 3 ヶ月間変化無く、症状が安定している患者 259 名における WF 投与量の個人差の要因として、VKORC1, CYP2C9, CYP4F2 の SNPs、体重、年齢および血清アルブミン値が有意に関連することが示され、上記の 6 要因により投与量の個人差の約 35%を説明できることが示された。また、血漿中 VK 群濃度と WF 感受性 (PT-INR/WF 投与量)との相関性を検討したところ、VK1 において有意な相関が認められた ($P < 0.05$)。

【考察】WF 投与量に影響するこれらの因子を総合的に考慮することが、個別化療法の実現に重要と考えられた。また個体内変動要因として血漿中 VK1 が影響することが示された。今後、WF および VK の詳細な体内動態の測定等、更なる検討が必要である。