

心筋ナトリウムチャンネル関連遺伝子解析に基づく 抗不整脈薬の個別投与設計法確立に関する研究

筑波大学附属病院
病院講師 土岐 浩介

(共同研究者)

筑波大学医学医療系 准教授 本間 真人

はじめに

ナトリウム (Na) チャンネル遮断薬による不整脈治療においては、一般的な有効血中濃度範囲より低濃度でも有効な患者や濃度範囲内でも効果不十分な患者が一部存在する。その一因として、心筋Naチャンネル機能の遺伝的な個人差によって、抗不整脈作用を発揮するために必要なNaチャンネル遮断薬の有効血中濃度が患者個々人で異なる可能性が考えられる。

心筋Naチャンネル α サブユニットをコードするSCN5A遺伝子のプロモーター領域には6つの連鎖する遺伝子多型があり、そのうちハプロタイプB (Hap B) を有する患者では、Naチャンネルの発現が低下し、Naチャンネル遮断薬の作用（心電図におけるPR延長やQRS増大）が野生型の患者より強く現れることが指摘されている。¹⁾ HapBはアジア人に特有であり（日本人のアレル頻度：24%）、Naチャンネル遮断薬が低濃度においても有効性を示す患者ではHapBを有している可能性が考えられる。

Naチャンネル遮断薬のフレカイニド (FL) は血中濃度の個人差が大きく、血中濃度モニタリング (TDM) が必要な薬剤である。我々は、FLによる上室性不整脈の抑制には、トラフ血中濃度を300ng/mL以上に維持する投与設計が必要なことを報告している。一方で、300ng/mL未満の低濃度でも有効な患者が一部存在するが、その原因は明らかでない。本研究では、心筋Naチャンネル機能に影響をおよぼす遺伝子多型であるSCN5AプロモーターのハプロタイプとFLの効果の関連について調査し、²⁾ Naチャンネル関連遺伝子多型に基づく目標血中濃度の個別投与設計について考察した。

結 果

FLを服用している上室性不整脈の患者146名（男/女：115/31、61±12歳、66±11kg）を対象とした。SCN5Aの遺伝子型は、6つの多型のうち-1418T>Cと-1062T>CをPCR-RFLP法で解析し、HapA (TT)、HapB (CC) およびHapC (CT) を判定した。FL血中濃度は定常状態におけるトラフ値をHPLCで測定した。FLの効果は、自覚症状、12誘導心電図ならびにホルター心

電図によって判定した。本研究は筑波大学医学医療系医の倫理委員会の承認を得て行った。

HapAのホモ (A/A)、ヘテロ接合体 (A/B)、(A/C)、HapBのホモ (B/B) およびヘテロ接合体 (B/C) は、それぞれ91 (62.3%)、47 (32.2%)、1 (0.7%)、6 (4.1%) および1名 (0.7%) であった。A/A群とB保有群 (A/B、B/C、B/B) のFL血中濃度 (300 ± 154 vs. 309 ± 161 ng/mL) には差はなかったが、不整脈に対する有効率はB保有群がA/A群より高い傾向にあった (63.0% vs. 51.6%, 図1)。この傾向はFL血中濃度が300ng/mL未満の患者で顕著であり、B保有群の有効率はA/A群より有意に高かった (68.8% vs. 42.9%, $P < 0.05$, 図1)。また、B保有群の血中FL濃度—累積有効率曲線は、A/A群より低濃度にシフトしていた (累積有効率24% : A/A群, 300ng/mL; B保有群, 約200ng/mL)。

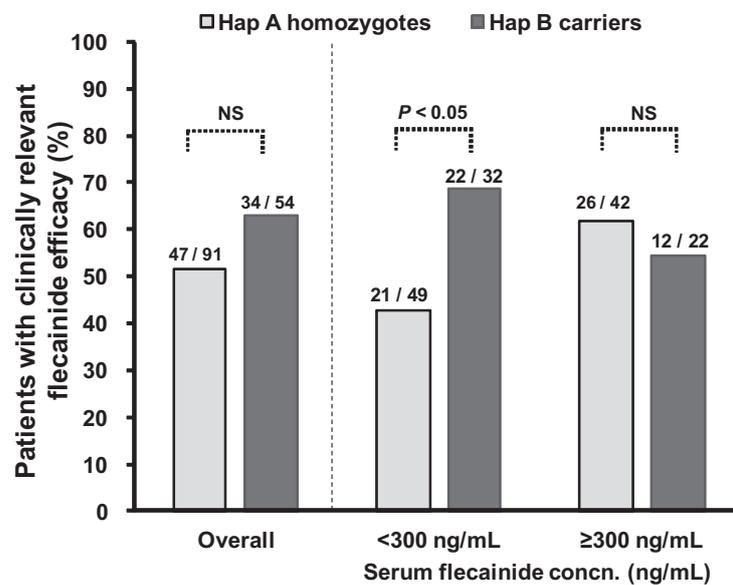


図1 SCN5AプロモーターハプロタイプがFLの効果におよぼす影響

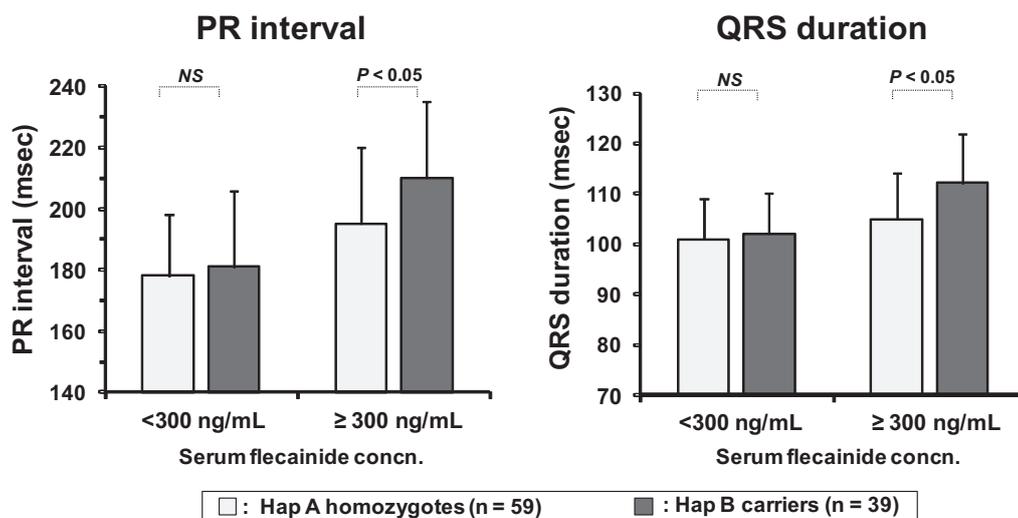


図2 血中FL濃度と心電図変化の関係

さらに、FL血中濃度が300ng/mL以上の患者において、B保有群はA/A群と比較して心電図のPR延長 (210 ± 25 vs. 195 ± 25 msec, $P < 0.05$) とQRS増大 (112 ± 10 vs. 105 ± 9 msec, $P < 0.05$, 図2) が顕著であった。

FLの投与量設定ではFLの腎排泄（投与量の約40%）を考慮する必要があるため、³⁾ FLの尿細管分泌への有機カチオントランスポーター2 (OCT2) やP-糖蛋白の寄与について調査した。FLは、OCT2との相互作用は小さいが、P-糖蛋白の基質となる可能性があることが示唆された。

考 察

FLの臨床効果はSCN5Aプロモーターのハプロタイプの影響を受け、B保有群では300ng/mL未満の低濃度でも奏功するケースが多いことが明らかになった。一方で、B保有群では、300ng/mL以上の血中濃度においてA/A群と比較してPR延長やQRS増大が顕著であり、FLによる刺激伝導遅延が過剰に起こっている可能性が考えられた。よって、SCN5AプロモーターのHapB保有者では、FLの有効血中濃度がA/A群より低い可能性が示唆された。以上のことから、FLの目標血中濃度は、A/A群では300ng/mL以上、B保有群では200ng/mL以上として投与設計する必要があると考えられた。

FLの投与設計にあたっては、我々が過去に報告したFLの体内動態に影響する因子（加齢、性別、体重、CYP2D6遺伝子多型、および腎機能）に加えて、³⁾ P-糖蛋白阻害薬の併用にも注意する必要がある。今後、本研究で明らかになった薬物標的部位の遺伝子の多型情報（SCN5Aプロモーターのハプロタイプ）と薬物動態関連因子を組み合わせることでFLの投与設計を行うことにより、FLを用いた不整脈治療の成功率の高まることが期待される。

要 約

心筋NaチャンネルSCN5A遺伝子プロモーターのハプロタイプB (Hap B) を有する患者では、Naチャンネルの発現が低下し、Naチャンネル遮断薬の作用が野生型の患者より強く現れることが指摘されている。本研究では、Naチャンネル遮断薬のフレカイニド (FL) の効果とSCN5Aプロモーターのハプロタイプの関連について調査した。FL血中濃度が300ng/mL未満の患者において、不整脈に対する有効率はHap B保有群が野生型より有意に高かった (68.8% vs. 42.9% , $P < 0.05$)。一方で、B保有群では、300ng/mL以上の血中濃度においてA/A群と比較してPR延長やQRS増大が顕著であり、FLによる刺激伝導遅延が過剰に起こっている可能性が考えられた。よって、SCN5AプロモーターのHapB保有者では、FLの有効血中濃度が野生型より低い可能性があり、野生型より低濃度を目標血中濃度としたFLの投与設計を行う必要がある。

文 献

1. Bezzina CR, Shimizu W, Yang P, Koopmann TT, Tanck MW, Miyamoto Y, Kamakura S, Roden DM, Wilde AA: Common sodium channel promoter haplotype in asian subjects underlies variability in cardiac conduction. *Circulation* 113: 338-344, 2006
2. Doki K, Homma M, Kuga K, Aonuma K, Kohda Y: SCN5A promoter haplotype affects the therapeutic range for serum flecainide concentration in Asian patients. *Pharmacogenet Genomics* 23: 349-354, 2013
3. Doki K, Homma M, Kuga K, Aonuma K, Kohda Y: CYP2D6 genotype affects age-related decline in flecainide clearance: a population pharmacokinetic analysis. *Pharmacogenet Genomics*. 22: 777-783, 2012