

図 20 肝組織所見

- a 小葉構造は一部乱れている。実質の脂肪変性が目立ち、門脈域、実質内に線維の進展がみられる (Azan-Mallory 染色)。
- b 実質には脂肪変性に加え、層状壊死が散見される。門脈域には炎症細胞浸潤が目立つ (HE 染色)。
- c 類洞に沿い線維の進展、肝細胞周囲線維化を認める (Azan-Mallory 染色)。

7) その他、早期発見・早期対応に必要な事項

① 最新の研究からの薬物性肝障害の検討

フルタミド投与における肝障害に対するウルソデオキシコール酸 (UDCA) 投与の有効性

ー肝障害発症機序解明から、UDCA の効果発現機序から臨床応用へー

フルタミドおよびその代謝物OH-フルタミドは、男性ホルモンであるアンドロゲンのレセプター (AR) のアンタゴニストで、アンドロゲンと拮抗してARに結合して作用を阻害する。ARは、遺伝子転写因子で、アンドロゲン依存性である前立腺癌の増殖を促進するが、フルタミドはそれを阻害し効果が良いことから、現在広く臨床現場で使用されている薬物である。しかし、重要な副作用として肝機能異常があり、その出現率は13.5%と報告されている²¹⁾。フルタミド投与による肝障害は胆汁うっ滞や門脈域の壊死を伴う肝炎型が多く、まれに劇症肝炎をおこす重篤例の報告もある²²⁾²³⁾。しかし、いまだフルタミドによる肝障害の明確な発現機序は不明である。アレルギー反応の関与や²⁴⁾、P450による親電子産物生成、肝内グルタチオンの低下が原因とする報告もある²⁵⁾²⁶⁾。わが国において、臨床的にフルタミドの薬物性肝障害に対しUDCA投与の有効性を示唆する報告がなされた²⁷⁾。

絶飲水、絶食下においてフェノバルビタールとフルタミドをラットに投与し、実験的肝障害モデルの作製に成功した²⁸⁾。本モデルは、GOT (AST)、GPT (ALT) 値が上昇し、小葉中心性壊死性変化であり、胆汁うっ滞像は認めなかった。病理組織学的にも、高用量の群が最も広範囲に病変を認めた。肝障害程度は、用量依存性があることが示唆された。フルタミドによる肝障害はチトクロームP450 (CYP) によりフルタミドが酸化され、その反応物が関与することが示唆されている。またフルタミドは、P450のうち、CYP1A2により主に代謝され、OH-フルタミドとなり、血中で維持されることも明らかとなった²⁹⁾。また、代謝物であるFLU-1、FLU-2、FLU-3は、OH-フルタミドとともに細胞障害性は弱いことが明らかとなった。フルタミドの酸化体である、FLU-1-N-OHの肝細胞障害性の検討のため、合成したもので検討すると培養ヒト肝細胞において肝細胞障害を起こし、GSHとも結合することが明らかとなった。ヒト肝ミクロゾームにFLU-1を添加すると、FLU-1-N-OHが合成された (Goda R, et al: unpublished data)。つまり、CYP1A2活性が低く、GSHが少ない状況下では肝障害が引き起こされる可能性が推測される。さらに、肝障害ラットの障害部位にFLU-1-N-OHの蛋白結合体が免疫染色で確認し、フルタミド投与患者の尿中にFLU-1-N-OHを検出することが確認された (Nagai D, et al: unpublished data)。これらの事象より、CYP1A2活性が低く、GSH

量が低い場合には、FLU-1-N-OHが肝障害を起こしうる可能性が示唆された。そこで、CYP1A2のノックアウトマウス(KOマウス)を利用し肝障害発現の検討を行った。通常マウスに高用量のフルタミドを投与しても肝障害は起こらないが、KOマウスではアミノ酸欠乏下で肝障害が起こり、小葉中心性にびまん性の肝細胞壊死が認められ、CYP1A2活性が肝障害に関与していることが示唆された³⁰⁾。P450が関与する薬物性肝障害の多くは肝臓全体にびまん性に認められ、中心静脈周囲の小葉中心性の肝細胞壊死を特徴としている。本モデルの病理組織所見が同様の所見であることから、これのみでは説明できない面もあるが、P450が関与している可能性が強く考えられる。

そこで、ラットにおける実験的肝障害モデルを作製し、フルタミドによる肝障害に対するUDCAの効果を検討した。モデルラットにUDCAを同時投与したところUDCAの同時投与群での肝障害を軽減した。図21に示すようにUDCA非投与群と比較して、UDCA10、20および40mg/kg投与群において、GOT、GPT値が有意に低く、さらに、UDCA投与20および40mg/kg投与群においてはLDHも有意に低く、病理所見も肝細胞壊死領域範囲が縮小した²⁸⁾。以上の結果から、本フルタミド投与実験モデルにおいて、UDCA同時投与は用量依存的に肝障害を軽減し、臨床におけるフルタミド肝障害の改善に対する有効性が示唆される結果であった。

また、フルタミドの代謝産物へUDCAが影響を及ぼすか否かを検討した。代謝産物であるOH-フルタミド、FLU-1およびFLU-2、さらに未変化体のフルタミドの血漿中濃度を測定した。その結果、UDCA投与により血漿中濃度に変化はなくフルタミドの代謝へは、UDCAは全く影響をしないものと推測された²⁸⁾。

以上の結果から、本フルタミド投与実験モデルにおいて、UDCA同時投与は用量依存的に肝障害を軽減し、臨床におけるフルタミド肝障害の改善に対する有効性が示唆される結果であった。CYP1A2活性低下により、フルタミド酸化体が多く産生され、抗酸化作用を持つUDCAが効果を発揮する可能性が考えられる。

ラットにおける肝細胞障害型肝障害に対するUDCAの効果は、四塩化炭素³¹⁾、ガラクトサミン³²⁾でも報告されている。従って、今回のフルタミドによる肝障害が肝細胞障害型の可能性が高いので、肝細胞保護作用による効果が期待される。

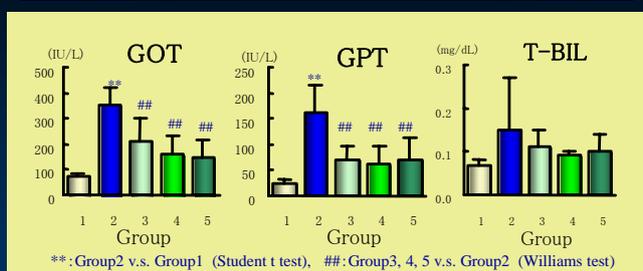
対照群をおいた比較試験ではないが、フルタミド単独群(UDCA非投与群):111例、UDCAとフルタミド併用群(UDCA併用群):70例の比較検討を行った結果が出されている³³⁾。肝障害発現率は、UDCA投与群において、非投与群の32%に比し11%と有意に低かった。

図22は肝障害発現率をUDCA投与群と、非投与群とで比較しKaplan-Myer法で示したものである。その結果、UDCAを同時投与しておく、フルタミド投与初期においても肝障害

の発現を抑えるが、その後の発現抑制も顕著であることが明らかとなった。つまり、フルタミドによる薬物性肝障害に対する UDCA の予防効果が示唆されるものである。

これは、前述したラットモデル実験を臨床的に確認したものである。臨床的 EBM ではないが、基礎的な実験根拠に基づく UDCA 治療といえるであろう。薬物性肝障害に対して、このように実験モデルと、臨床検討が同時に行われているものは未だないと思われ、今後の薬物性肝障害の予防を考える上でも重要な課題と考える。

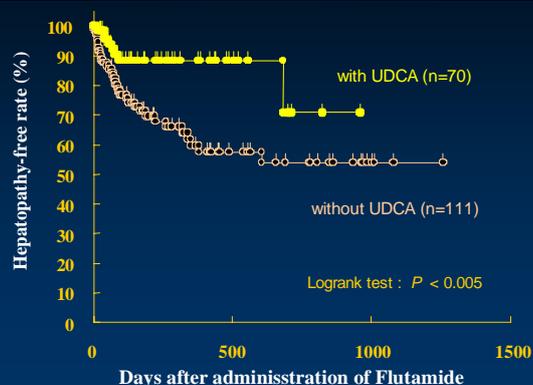
図21: Effect of UDCA on flutamide-induced hepatotoxicity in rats (文献17より)



** : Group2 v.s. Group1 (Student t test), ## : Group3, 4, 5 v.s. Group2 (Williams test)

Group	1	2	3	4	5
FLU 150 mg/kg + PB 60 mg/kg	0	+	+	+	+
UDCA	0	0	10	20	40 mg/kg

図22: Flutamide-induced hepatopathy in prostate cancer patients treated with or without UDCA (文献22より)



② Pharmacogenomicsを利用した簡便な薬物性肝障害の予測法

薬物代謝を行う重要な酵素にチトクロームP450 (CYP) がある。CYPの分子種の酵素活性は各個人により大きく異なっている。酵素作成の遺伝子に突然変異が起こると蛋白の組成が変わり、酵素活性がなくなる。この酵素活性をもっていないヒトをpoor metabolizer と呼び、通常の酵素活性をもっているヒトをextensive metabolizer と呼ぶ。生まれつき酵素活性があるヒトと、ないヒトが存在する。酵素活性のないヒトが比較的多数認められる場合を、遺伝的多型があるという。酵素活性がないヒトに基質となる薬物を投与した場合、薬物血中濃度は酵素活性があるヒトに比較し数倍から数十倍上昇し、副作用が出現しやすくなる。遺伝的多型が存在する酵素には、CYP2A6、2D6、2C19、アセチルトランスフェラーゼ (アセチル基転移酵素)、アルデヒドデヒドロゲナーゼなどがある。さらに、遺伝的多型には人種差が存在する。CYP2D6 のpoor metabolizerは白人の7%ほどに存在するが、日本人には1%未満しか認められない。CYP2C19 は、日本人を含む黄色人種の約20%はpoor metabolizerで、白人は5%以下である。同じように白人の半数は

アセチルトランスフェラーゼのslow acetylatorである。一方、日本人はrapid acetylatorが90%を占めているとされている。

最近、わが国で開発されたイリノテカン（カンプトテシン誘導体、CPT-11）について、薬物動態関連分子の遺伝子多型から、副作用の原因、予防法に関する研究が進んでいる。イリノテカンは体内でカルボキシエステラーゼによって細胞を障害する物質（SN-38）に転換され、抗がん効果を発揮する。SN-38は細胞障害性が強く、そのままでは正常細胞にも作用し副作用発現の原因になり、副作用として骨髄抑制、下痢のほか肝障害も報告されている。実際には、患者の体内でUGT1A1によってグルクロン酸が付加され、細胞毒性が減少し、解毒される。ところがプロモーター領域にあるTATA boxのTAの繰り返し配列が通常は6回であるところ7回ある多型の場合は、UGT1A1の発現が減弱しSN-38の解毒が進まず強い副作用がみられる症例が多いことが明らかとなっている³⁴⁻³⁷⁾。また、特にアジア人では、UGT1A1のエクソン部分の遺伝子多型やUGT1A9の遺伝子多型によっても、SN-38の体内動態やグルクロン酸抱合に違いがあることが判明している³⁸⁻⁴¹⁾。

このUGT1A1の遺伝子多型を調べて、投与量を決めることが考案され、我が国でも臨床応用が始まっている。

このように薬物代謝には個体間差があることが明らかとなり、遺伝子多型と薬物性肝障害の発症との関連性を検討することより、副作用予防に対する今後のオーダーメイド医療に大きく貢献すると考えられている。