

症例報告

降圧薬の内服により Phenocopy 現象をきたした 1 例

保田国伸*¹ 中島美紀*² 横井毅*² 井澤修*³
宮崎浩*⁴ 大西明弘*⁵

要旨：遺伝子型は生涯不変の情報であるが、表現型はいわゆる見かけによる分類であり個々の置かれた背景により容易に変化することが予想される。遺伝子型では酵素欠損者ではないにもかかわらず、表現型は酵素欠損者の挙動を示すという遺伝子型と表現型の不一致が生じる可能性があり、これは phenocopy 現象^{1,2)}とよばれる。今回、2002 年度に審査委員会で承認を得た臨床試験「日本人におけるチトクローム P450 遺伝子多型解析に対する検討」³⁾に参加し、文書にて同意を得た被験者のうち降圧薬の内服により phenocopy 現象をきたしたと考えられる 1 例を経験したので報告する。

1. 症 例

被験者：57 歳，男性。

既往歴：高血圧の診断にて降圧薬を 10 年来内服してきた。アレルギー歴 なし。

嗜好：アルコール ビール 1 本/day，喫煙 なし。

被験者に十分な説明を行った後に同意を取得し、投与日の内服を控えてもらい、おもに CYP2D6 で代謝される dextromethorphan 15 mg 1 錠を単回経口投与した。続いて 8 時間の蓄尿を行い⁴⁾、LC/MS/MS 法により得られた尿中薬物ピーク面積比から HI (hydroxylation index)⁵⁾を算出し、フェノタイプを解析した。

また、同時に白血球に存在する DNA よりジェノタイプ (CYP2D6*2, CYP2D6*4, CYP2D6*10, CYP2D6*14 は PCR-RFLP 法, CYP2D6*5, CYP2D6*21 は LA-PCR 法と AS-PCR 法, CYP2D6*18 は PCR 法) を解析してフェノタイプとの相間を検討した。

2. 検査結果

被験者 No.1 は分子種 CYP2D6*2, CYP2D6*4, CYP2D6*5, CYP2D6*14, CYP2D6*18, CYP

D6*21 ではすべて wt/wt であった。CYP2D6*10 については mut/mut であり、ジェノタイプからは IM (intermediate metabolizer) と判定された。一方、フェノタイプでは dextromethorphan 15 mg を単回経口投与後、8 時間の蓄尿を LC/MS/MS で解析し、得られた尿中薬物ピーク面積比から HI を算出した。その結果、HI は 75.49 と低値であり、PM (poor metabolizer) と考えられた (Table)。また、ジェノタイプの結果で PM と判断された被験者 No.2 (29 歳，男性) はフェノタイプでは HI:135.0 と低値であり PM としての相関が得られた。

3. 考 察

CYP の遺伝的多型には表現型と遺伝型が良好な一致をみる分子種が存在することが判明している。遺伝子診断により投与量の調節や薬剤の選択がなされ、遺伝子情報に基づいた薬物相互作用の機序が解明されつつある。しかし、ジェノタイプとフェノタイプが必ずしも一致しない症例があることより phenocopy 現象が提唱された。この現象はフェノチアジン系の併用薬に多く、欧米人において併用により phenocopy 現象が生じたことがすでに報告されている²⁾。

Key words： CYP2D6, phenotype, genotype, phenocopy

*¹ 医療法人社団薬川会観音台クリニック *² 金沢大学薬学部薬物代謝化学 *³ 三菱化学安全科学研究所

*⁴ 新潟薬科大学薬物動態学 *⁵ 東京慈恵会医科大学第三病院内科学/臨床検査医学

別刷請求先：保田国伸 医療法人社団薬川会観音台クリニック 〒305-0856 茨城県つくば市観音台 1-21-16
(投稿受付 2004 年 3 月 19 日，第 2 稿受付 2004 年 6 月 3 日，掲載決定 2004 年 6 月 9 日)

Table Relationship of between genotype and phenotype

No.	Genotype allele	Peak area ratio O-dem/DEX ^{a)}	HI ^{b)}	Phenotype
1	*10 IM	49.01	75.49	PM' phenocopy
2	*5*10 PM	87.64	135.00	PM

^{a)}Coefficient factor (Coff) : Dextromethorphan (DEX) slope factor of a calibration curve/Dextrorphan (O-dem) slope factor of a calibration curve=1.54

^{b)}HI=Peak area ratio O-dem/DEX×Coff

今回の被験者はジェノタイプでIMと推定されたがフェノタイプではPMであった。問診では、
ベシル酸アムロジピン 1 T/day Ca拮抗薬
塩酸プラゾシン 1 T/day α_1 遮断薬
アテノロール 1 T/day β_1 遮断薬
を長期に内服していた。血圧のコントロールは良好であり、たまに内服をしないこともあるとの申告であった。当日は降圧薬を飲まないで参加したが、とくに高血圧症状は認められなかった。結果として得られたHIの低値 (PM判定) は降圧薬で酵素阻害された可能性が考えられ、phenocopy現象を示したと推測された。 β 遮断薬がCYP2D6に関与している可能性が考えられるが、現状ではいずれの薬剤が原因であるかは不明である。また、同様にフェノタイプピングの結果でPMと判断された被験者No.2はHI:135.0であったが、phenocopy現象をきたした被験者No.1はHI:75.49とさらに低値であったことから、CYP2D6の抑制がより強く現れたことが示唆された (Table)。

以上、降圧薬で酵素阻害されたphenocopy現象を

示した可能性のある被験者が認められた。CYP2D6のIMはジェノタイプとフェノタイプが必ずしも一致せず、薬剤性のphenocopy現象による酵素抑制は強い傾向にあることが示唆された。今後、さらなる検討が必要である。

文 献

- 1) 家入一郎. 遺伝的薬物代謝多型の臨床応用—Phenocopy現象を中心とした相互作用—. *ファルマシア* 2000; **36** (11): 981-5.
- 2) Syvalahti EK, Lindberg R, Kallio J, De Vocht M. Inhibitory effects of neuroleptics on debrisoquine oxidation in man. *Br J Clin Pharmacol* 1986; **22**: 89-92.
- 3) 保田国伸, 駒崎啓吾, 角田絵里子, 中島美紀, 横井毅, 井澤修, 宮崎浩. 日本人成人におけるチトクロームP450遺伝子多型解析に対する検討. *臨床薬理* 2002; **33** (2): 237S-8S.
- 4) Schmid B, Bircher J, Preisig R, Kupfer A. Polymorphic dextromethorphan metabolism: co-segregation of oxidative O-demethylation with debrisoquin hydroxylation. *Clin Pharmacol Ther* 1985; **38**: 618-24.
- 5) Spina E, Arena A, Pisani F. Urinary desipramine hydroxylation index and steady-state plasma concentrations of imipramine and desipramine. *Ther Drug Monit* 1987; **9** (2): 129-33.