



HLA と分子標的薬の薬物有害反応

HLA and drug adverse event of molecular targeted drug

西村 明子¹ / 南 博信²

Meiko Nishimura / Hironobu Minami

神戸大学大学院医学研究科内科学講座腫瘍・血液内科学分野¹ / 教授²

KEY WORDS

◆ヒト白血球抗原
human leukocyte antigen◆間質性肺疾患
interstitial lung disease◆エルロチニブ
erlotinib

SUMMARY

抗がん剤、特に上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)をはじめとする分子標的薬においては、薬剤性間質性肺疾患(ILD)がしばしば問題となる。白人より日本人で高率にみられ、人種差が示唆されるが、ILDの原因は解明されていない。また、抗がん剤以外の薬物有害反応において、スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)や中毒性表皮壊死

症(TEN)などは、発症率は低いものの致死的となることがあり、死亡率は約30%ともいわれている。これらの発症関連因子を解明し、発症を予防することは、重要な課題である。これまで、さまざまな薬物の有害反応とヒト白血球抗原(HLA)の関連が報告されており、抗がん剤との関連も含めて概説する。

Drug-induced interstitial lung disease (ILD) sometimes develops as a result of treatment with anticancer drugs, in particular molecular targeted drugs, including epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs). A higher incidence of ILD is reported in Japanese patients compared with Caucasian patients, suggesting an ethnic difference. However, the mechanism is unknown. Although the incidence of Stevens-Johnson syndrome (SJS) or toxic epidermal necrolysis (TEN) is low, the mortality associated is as high as 30%. It is important to elucidate risk factors to prevent the occurrence of these diseases. A few previous studies reported the association between human leukocyte antigen (HLA) alleles and drug-induced adverse events. Here, we outline HLAs and their association with drug-induced adverse events, with a focus on anticancer drugs.



はじめに

抗がん剤、特にゲフィチニブ、エルロチニブなどの上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)をはじめとする分子標的薬においては、薬剤性間質性肺疾患(interstitial lung disease; ILD)がしばしば問題となる。非小細胞肺癌(non-small-cell lung cancer; NSCLC)のゲフィチニブによるILDの発症率は、日本人では4%、白人では0.3%であり¹⁾²⁾、エルロチニブによるILDの発症率は、日本人で4.3%、白人で2.7%と報告されている³⁾⁴⁾。このように、白人と比べ日本人でILDの発症率が高いが、発症率の人種差の原因についてはいまだ解明されていない。

一方、抗てんかん薬などによるスティーブンス・ジョンソン症候群(Stevens-Johnson syndrome; SJS)や中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis; TEN)などは、発症率は低いものの致死的となることがあり、SJS/TENの死亡率は約30%ともいわれている。ILDも含め、これらのような致死的な薬物有害反応の発症関連因子を解明し、発症を予防することは、重要な課題である。



HLAについて

主要組織適合遺伝子複合体(major histocompatibility

complex; MHC)は、ほとんどの脊椎動物がもつ免疫応答に関わる遺伝子で、ヒトの場合、ヒト白血球抗原(human leukocyte antigen; HLA)と呼ばれる。MHCはクラスIとIIに分かれ、クラスI分子は赤血球などを除くほとんどの体細胞に発現しており、細胞がウイルスに感染すると、細胞内でペプチドが合成され、それをHLAが抗原として提示し、キラーT細胞が認識することで感染した細胞が破壊される。MHCクラスII分子は、B細胞、樹状細胞、単球:マクロファージなどの抗原提示細胞にのみ発現している。細胞外から来たペプチドをHLAが抗原として提示し、ヘルパーT細胞が認識することで免疫応答が始まる。MHCクラスI分子にはHLA-A, B, Cがあり、クラスII分子にはHLA-DP, DQ, DRがある(図1)。



HLAと薬物有害反応との関連

さまざまな薬物による有害反応とHLAの関連がこれまで多く報告されている。たとえば、抗てんかん薬によるSJSとHLAの関連は有名である。カルバマゼピンによるSJSでは、漢民族ではHLA-B*1502が発症者で98%にみられたのに対して、非発症者では4%にしかみられず、オッズ比(OR)は1,357(95%信頼区間(CI): 193.4~8,838.3, P<1.6×10⁻⁵)であった⁵⁾。HLA-B*1502の人種による頻度は、漢民族では1.9~