

MINI REVIEW・第11回若手研究者育成プログラム奨励賞

精神疾患における遺伝子研究（薬理ゲノムデータを用いた費用対効果分析）

二宮 光平

クロザピンは重篤な副作用として、クロザピン誘発性無顆粒球症（clozapine-induced agranulocytosis : CIA, 顆粒球数 < 500 個/mm³）を認める。これまでに CIA の遺伝的リスク同定をめざした薬理ゲノム学（pharmacogenetics : PGx）研究が行われてきた。そこから判明した確度の高い結果は、HLA 遺伝子多型が大きな効果量をもって CIA に関連していることであった。例えば、日本人では、クロザピン誘発性無顆粒球症・顆粒球減少症（clozapine-induced agranulocytosis / granulocytopenia : CIAG, 好中球数 $< 1,500$ 個/mm³）のリスクとして HLA-B*59:01（オッズ比：約 10）³⁾ が同定され、白人においても、同様に HLA-DQB1 (126Q)（オッズ比：約 0.2）と HLA-B (158T)（オッズ比：約 3）¹⁾ が同定されている。これら HLA 遺伝多型は大きな効果量をもつため、発症予測のためのマーカーとして臨床応用が期待されるが、一方で感度と陽性的中率が低いため、このまま直接臨床に応用することは難しいと考えられる。とはいえ、これら HLA 遺伝子多型は、CIA の可能性を事前に察知することのできる唯一のマーカーであるため、これらを検査に用いて安全性を高めること、そして代替薬のないクロザピンをより多くの患者に継続して投与ができるような方法を見いだせないかと考え、費用対効果分析（CEA）で証明しようと想起した。

CEA とは複数の医療行為の費用対効果を比較する際に、それぞれの「効果」と、必要とする「費用」を過去の調査から得られたデータを元に算出し、どの医療行為が費用に対して得られる効果が一番高いかをシミュレーションモデルを用いて算出する分析方法である。本研究では、この分析を用いて、現行のクロザリルモニタリングサービス（CPMS）に則ったモニタリングスケジュールで血液検査を実施する「通常の投与・運用方法群」と遺伝子検査を実施し、高リスク群（HLA-B*59:01 保有群）を同定することで、その群で発症する CIAG の 30% を予防できるとした「遺伝子検査実施群」との費用対効果の比較検討を行った。「費用」は円で算出し、「効果」は QOL の指標である QALYs を用いて、マルコフモデルによるシミュレーションを行い算出した。最後にそれらを用いて増分費用対効果比（ICER）を算出した。ICER が 500 万円以下であれば「遺伝子検査実施群」が費用対効果に優れ

ていると判定する。

結果は、費用の差は「遺伝子検査実施群」が 8,511 円高かったが、10 年あたりの QALYs の差は 0.00309 ほど「遺伝子検査実施群」が高く、その差の比率から計算される ICER は 2,753,295 円であり、ICER が 500 万円を大きく下回るため、遺伝子検査が有用であることが示された。

またクロザピン投与中に顆粒球の減少を認めた場合に中止とすべき顆粒球数の基準が現在わが国においては 1,500 個/mm³ と定められているが、基準を緩和した場合のシミュレーションも行い、基準値を 1,500 個/mm³, 1,000 個/mm³, 500 個/mm³ とした場合の費用対効果を比較した。その結果、中止基準は 500 個/mm³, 1,000 個/mm³, 1,500 個/mm³ の順で費用対効果に優れていた。また 1,000 個/mm³, 1,500 個/mm³ では「通常の投与・運用方法群」と比べて、後者の「遺伝子検査実施群」のほうが費用対効果が高いことが示された²⁾。このことは、中止基準を緩和することでクロザピンの恩恵を受けることができる患者が増え、結果的に費用も少なくなることを反映していると考えられた。

今回の研究では HLA 遺伝子多型やクロザピンの中止基準について CEA を用いることで新たな視点からクロザピンの適正な使用方法を検討することができた。その他の向精神薬の薬理ゲノム研究でも同様に、得られた結果をいかにして臨床に繋げていくかという視点が個別化医療をめざすうえで重要になると考える。本論文に記載した研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Goldstein JI, Jarskog LF, Hilliard C, et al (2014) Clozapine-induced agranulocytosis is associated with rare HLA-DQB1 and HLA-B alleles. *Nat Commun*, 5 : 4757.
- 2) Ninomiya K, Saito T, Okochi T, et al (2021) Cost effectiveness of pharmacogenetic-guided clozapine administration based on risk of HLA variants in Japan and the UK. *Transl Psychiatry*, 11 (1) : 362.
- 3) Saito T, Ikeda M, Mushiroda T, et al (2016) Pharmacogenomic study of clozapine-induced agranulocytosis/granulocytopenia in a Japanese population. *Biol Psychiatry*, 80 (8) : 636-642.