



Different dosage regimens of rabeprazole for nocturnal gastric acid inhibition in relation to cytochrome P4502C19 genotype status

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2013-08-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 杉本, 光繁 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/284

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 4 5 4 号	学位授与年月日	平成 1 8 年 3 月 1 5 日
氏 名	杉 本 光 繁		
論文題目	Different dosage regimens of rabeprazole for nocturnal gastric acid inhibition in relation to cytochrome P4502C19 genotype status (チトクローム P450 2C19 遺伝子多型に応じた夜間胃酸分泌抑制に対するラベプラゾールの異なる投与方法)		

博士(医学) 杉 本 光 繁

論文題目

Different dosage regimens of rabeprazole for nocturnal gastric acid inhibition in relation to cytochrome P450 2C19 genotype status

(チトクロームP450 2C19遺伝子多型に応じた夜間胃酸分泌抑制に対するラベプラゾールの異なる投与方法)

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

強力な酸分泌抑制効果を示すプロトンポンプ阻害剤は、主にチトクロームP450 2C19(CYP2C19)により代謝されることから、CYP2C19遺伝子多型によって血中動態や薬理作用は異なる。

現在、逆流性食道炎の治療には24時間を通じた胃酸分泌の調節が必要であるといわれており、プロトンポンプ阻害剤が第一治療選択薬である。しかしながら約10~20%の症例は治療抵抗性が認められる。近年、プロトンポンプ阻害剤の投与にもかかわらず夜間に胃酸分泌を認めるnocturnal gastric acid breakthrough(NAB)と言われる現象が逆流性食道炎治療抵抗性の要因の一つとして注目をされている。その発生メカニズムは不明だが、NABを含めた夜間胃酸分泌の抑制のために、プロトンポンプ阻害剤の追加投与や分割投与間でCYP2C19遺伝子多型別に比較検討をした報告はない。

今回プロトンポンプ阻害剤のラベプラゾールの追加投与と分割投与による夜間酸分泌抑制効果と薬物動態をCYP2C19遺伝子多型間で比較し、遺伝子多型別の抗NAB療法の立案を目的とした。

〔対象ならびに方法〕

ヘリコバクターピロリ陰性ボランティア15名(homozygous extensive metabolizer[homEM]群 5名、heterozygous EM[heterEM]群 6名、poor metabolizer[PM]群 4名)を対象に、(1)プラセボ、(2)ラベプラゾール20mg、(3)同40mgを1日1回眠前投与し、各々投与8日目に24時間胃内pHモニタリング試験を行った。ラベプラゾール40mg投与で夜間酸分泌抑制効果が不十分であるhomEM群、heterEM群に対しては、(4)ラベプラゾール40mg 2分割投与(20mg 2回投与)、(5)同40mg 4分割投与(10mg 4回投与)を行い同様に検討した。また各プロトコルの第7日目に薬物投与前、投与1、2、3、5、8、12、24時間後に採血を行い、ラベプラゾールの血中濃度を測定した。

〔結果〕

ラベプラゾール投与における夜間酸分泌抑制効果はCYP2C19遺伝子多型間で明らかに異なり、homEM群で最も弱い一方で、PM群は十分な抑制効果を認めた。ラベプラゾール20mg、40mgの1日1回投与時の夜間胃内pH4以下の時間割合は、homEM群は78.8%、45.3%、heterEM群は51.0%、41.3%と十分な酸分泌抑制効果は認めなかったが、PM群における抑制効果は4.5%、9.5%と非常に良好であった。一方、分割投与における検討では、heterEM群はラベプラゾール40mg 2分割投与で5.0%、4分割投与で1.0%と分割投与によって良好な夜間酸分泌調節が可能となり、homEM群でも4分割投与により14.3%と十分に夜間の酸分泌は抑制された。NABの出現頻度も遺伝子多型に影響され、homEM群やheterEM群に比較してPM群で出現頻度は低率であった。またラベプラゾールの分割投与回数が増す事によりhomEMやheterEM群でもNABの出現頻度は抑制された。

ラベプラゾール投与後の最高血中濃度、血中半減期、血中濃度曲線下面積などの薬物動態を示す指標もCYP2C19遺伝子多型別に有意な違いを認めた。血中濃度曲線下面積は一日投与量が同じ時には分割投与回数にかかわらず各薬物投与方法間で有意差は認めなかったが、分割投与回数が増えることにより最高血中濃度は低くなる一方で、血中に薬剤が存在する時間は延長した。

〔考察〕

ラベプラゾールは主に非酵素的に代謝されることからCYP2C19遺伝子多型による影響は他のプロトンポンプ阻害剤と比較して少ないが、ラベプラゾール内服後の薬物血中濃度は遺伝子多型間で明らかに異なることが報告されている。今回の検討では、薬物血中濃度と同様に酸分泌抑制効果もCYP2C19遺伝子多型間で異なっており、酸分泌抑制効果の少ないhomEM群、hetEM群では、ラベプラゾール40mgと1回投与量を増量しても十分な夜間の酸分泌調節はできなかった。

夜間酸分泌抑制にはプロトンポンプ阻害剤の1日1回投与よりも2分割投与の方が有効であるが、今回の検討では2分割投与よりも4分割投与の方が一層効果的な夜間酸分泌抑制効果を認めた。このことはPM群においてNABを含めた夜間酸分泌が抑制されることと併せて、NABはプロトンポンプ阻害剤の速やかな代謝消失後のプロトンポンプの再生に起因し、夜間を含めた24時間の酸分泌調節には24時間にわたりプロトンポンプ阻害剤が長時間にわたって血中に存在するような投与方法が有効であることが示唆された。

〔結論〕

ヘリコバクターピロリ陰性者において十分な胃酸分泌抑制を達成するためには、PM群はラベプラゾール20mg 1回投与で十分であるが、hetEM群は40mg 2分割投与、homEM群は40mg 4分割投与が有用であると考えられた。このCYP2C19遺伝子多型に応じたラベプラゾールの投与方法は、通常量のプロトンポンプ阻害剤に抵抗性を示す症例に対して有効であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

現在、逆流性食道炎の治療には24時間を通じた胃酸分泌の調節が必要であるといわれており、プロトンポンプ阻害剤が第一治療選択薬である。しかしながら約10～20%の症例は治療抵抗性が認められ、プロトンポンプ阻害剤の投与にもかかわらず夜間の胃酸分泌が逆流性食道炎治療抵抗性の要因の一つとして注目されている。また、プロトンポンプ阻害剤は、主にチトクロームP450 2C19(CYP2C19)により代謝されることから、CYP2C19遺伝子多型によって血中動態や薬理作用は異なるといわれている。そこで、申請者はプロトンポンプ阻害剤のラベプラゾールの追加投与あるいは分割投与によって夜間胃酸分泌を抑制できるかどうかをCYP2C19遺伝子多型と関連して検討した。

ヘリコバクターピロリ陰性 被験者15名(homozygous extensive metabolizer[homEM]群 5名、heterozygous EM[hetEM]群 6名、poor metabolizer[PM]群 4名)を対象に、(1)プラセボ、(2)ラベプラゾール20mg、(3)同40mgを1日1回眠前投与し、各々投与8日目に24時間胃内pHモニタリング試験を行った。ラベプラゾール40mg投与で夜間胃酸分泌抑制効果が不十分であるhomEM群、hetEM群に対しては、(4)ラベプラゾール40mg 2分割投与(20mg 2回投与)、(5)同40mg 4分割投与(10mg 4回投与)を行い同様に検討した。また、第7日目に薬物投与前、投与1、2、3、5、8、12、24時間後に採血を行い、ラベプラゾールの

血中濃度を測定した。

ラベプラゾール投与における夜間胃酸分泌抑制効果はCYP2C19遺伝子多型間で明らかに異なり、homEM群で最も弱い一方で、PM群は十分な抑制効果を認めた。ラベプラゾール20mg、40mg の1日1回投与時の夜間胃内pH4以下の時間割合は、homEM群は78.8%、45.3%、hetEM群は51.0%、41.3%と十分な胃酸分泌抑制効果は認めなかったが、PM群における抑制効果は4.5%、9.5%と非常に良好であった。一方、分割投与における検討では、hetEM群はラベプラゾール40mg 2分割投与で5.0%、4分割投与で1.0%と分割投与によって良好な夜間胃酸分泌調節が可能となり、homEM群でも4分割投与により14.3%と十分に夜間の胃酸分泌は抑制された。ラベプラゾール投与後の最高血中濃度や血中濃度曲線下面積などの薬物動態を示す指標もCYP2C19遺伝子多型別に有意な違いを認めた。同じ遺伝子多型における血中濃度曲線下面積は、一日投与量が同じ場合には分割投与回数にかかわらず各薬物投与方法間で有意差は認めなかったが、血中に薬剤が存在する時間は延長した。

申請者は、今回の被験者では、十分な胃酸分泌抑制を達成するためには、PM群はラベプラゾール20mg 1回投与で十分であるが、hetEM群は40mg 2分割投与、homEM群は40mg 4分割投与が有用であることを示した。

審査委員会は、通常のプロトンポンプ阻害剤による治療で抵抗性の逆流性食道炎においてCYP2C19の遺伝子多型を考慮した投与計画により有効性が期待できることを証明したことを高く評価した。

審査の過程において、申請者に対して次のような質問がなされた。

- 1) 分割投与時の投与量の根拠について
- 2) 被験者数の設定根拠について
- 3) pHメーターの安定性について
- 4) pHメーターの測定方法とデータの算定方法について
- 5) 統計学的検討について
- 6) 分割投与のタイミングと胃内pH変動との関係について
- 7) 血中濃度曲線下面積と胃酸分泌抑制との関係について
- 8) 今回の研究結果の臨床応用について
- 9) ラベプラゾールの代謝経路について
- 10) CYP2C19の遺伝子多型とプロトンポンプ動態について

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	梅 村 和 夫	
	副査	今 野 弘 之	副査 渡 邊 裕 司