Ability of Rabeprazole to prevent gastric mucosal damage from Clopidogrel and low doses of Aspirin depends on CYP2C19 genotype.

著者	魚谷 貴洋
発行年	2014-03-17
URL	http://hdl.handle.net/10271/2728

doi: 10.1016/j.cgh.2012.04.016

博士(医学) 魚谷 貴洋

論文題目

Ability of Rabeprazole to prevent gastric mucosal damage from Clopidogrel and low doses of Aspirin depends on CYP2C19 genotype.

(クロピドグレルと低用量アスピリンによる胃粘膜傷害を予防するためのラベプラゾールの効果は CYP2C19 遺伝子に依存する)

論文の内容の要旨

[はじめに]

低用量アスピリン (low doses of Aspirin:LDA) は、脳循環器疾患の 1 次予防や 2 次予防として頻用されているが、しばしば消化管粘膜傷害を引き起こす。一方、同じ抗血小板薬であるクロピドグレルも、時に重篤な消化管出血を引き起こすが、消化管粘膜自体への影響は明らかではない。

プロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor:PPI) は、LDA やクロピドグレルといった抗血小板薬を併用する際に、消化管粘膜傷害予防目的で投与することが推奨されている。しかしながらクロピドグレルと PPI は、主に同じ代謝酵素である CYP2C19 で代謝されるため、近年、これらの薬剤の薬物間相互作用が問題となっている。

本研究は、LDA やクロピドグレル投与時の胃粘膜傷害、さらにこの胃粘膜傷害に対する PPI の予防効果について、CYP2C19 遺伝子多型 (rapid metabolizers:RM、intermediate metabolizers:IM、poor metabolizers:PM) 別および *Helicobacter pylori* (ピロリ菌) 感染の有無別に、胃粘膜傷害の重症度、胃内 pH、血小板凝集抑制能 (inhibition of platelet aggregation:IPA)、自覚症状を用いて検討した。

[材料ならびに方法]

本研究について十分な説明を行った上で、自由意思に基づく文書による同意が得られた若年健常者において、ピロリ菌陰性者 10 名と陽性者 10 名 (それぞれ RM:IM/PM=5:5) を実験 1 に、ピロリ菌陰性者 30 名 (RM:IM:PM=10:10:10) を実験 2 に振り分けた。

実験 1 は LDA100 mg (A レジメン)、クロピドグレル 75 mg (C レジメン)、LDA とクロピドグレル (AC レジメン)、LDA とクロピドグレルとラベプラゾール (RPZ) 10 mg (ACR レジメン) の 4 レジメンの投薬を、実験 2 は AC レジメンの投薬をそれぞれ 7 日間施行した。

①胃粘膜傷害 (潰瘍・びらんおよび出血) の重症度は上部消化管内視鏡を用いて modified Lanza score (MLS) で、②IPA は LDA とクロピドグレルを区別して Verify Now System (VN) で、③胃内 pH は pH モニタリング機器を用いて 24 時間胃内 pH と pH<4 時間割合の中央値で評価した。また、④薬剤内服時の自覚症状は Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) を用いて評価した。実験 1 では投与 3 日目に①と②、投与 7 日目に①から④を用い、実験 2 では投与 3 日目と 7 日目に①と②を行った。なお、本研究は浜松医科大学の医の倫理委員会の承認を受けている。

[結果]

実験 1:胃内 pH は A、C、AC レジメンと比較し、ACR レジメンで有意に高値であった。さらに

ACRレジメンにおいて、ピロリ菌陽性者の胃内 pH は陰性者と比較し有意に高値であった。MLS は ACR レジメンで有意に低値であり、胃粘膜傷害を抑制した。ピロリ菌感染は IPA に影響を与えなかった。

ピロリ菌陰性者の ACR レジメンにおける胃内 pH は、RM 群と比較し IM/PM 群で有意に高値であった。MLS は IM/PM 群で有意に低値であったが、ピロリ菌陽性者ではこれらの差は認めなかった。クロピドグレルの IPA は、RM 群で IM/PM 群と比較し有意に高値であった。

消化管粘膜傷害の性状を検討するために MLS を潰瘍・びらんスコアおよび出血スコアに分けて検討した。A レジメンは潰瘍・びらんスコアと出血スコアの両方が高値であったが、C レジメンは潰瘍・びらんスコアと比較し、出血スコアが高値であった。なお ACR レジメンは、特に出血スコアを有意に抑制した。

GSRS はピロリ菌感染の有無で有意差を認めず、MLS とも有意な相関を示さなかった。

実験 2:クロピドグレルの IPA は IM 群および PM 群と比較し、RM 群で有意に高値であった。一方、

MLS は CYP2C19 遺伝子多型間で差はなく、IPA とも相関を認めなかった。

[考察]

クロピドグレルの胃粘膜傷害の発症メカニズムは明らかではなく、実際には LDA と比較し少ないとされている。本研究はいわゆる胃粘膜傷害を、性状により潰瘍・びらんおよび出血と区別することにより、LDA は潰瘍・びらんと出血の両方を惹起するが、クロピドグレルは主に出血を増加させることを明らかになった。以上のことより、クロピドグレルは胃粘膜傷害自体を増悪させるのではなく、消化管出血のリスクを高める可能性が示唆された。

RPZ は酸分泌抑制を介して、LDA とクロピドグレル投与時の胃粘膜傷害を効果的に予防した。CYP2C19 遺伝子多型別に検討すると、ACR レジメンの胃粘膜傷害は IM/PM 群と比較し、RM 群で有意に高度であった。これは RM 群の酸分泌抑制が IM/PM 群と比較して弱く、常用量の PPI では不十分であることに起因する可能性がある。そのため RM 群では、PPI の分割頻回投与方法などを用いた十分な酸分泌抑制が必要であると考えられた。

本研究では PPI とクロピドグレルの併用による IPA の減弱といった薬物間相互作用は、認めなかった。RPZ は PPI の中でも非酵素的な代謝経路で代謝される率が高いため、CYP2C19 遺伝子多型の影響を受けにくく、クロピドグレルとの併用投与も可能であることが示唆された。

ピロリ菌陽性者は、萎縮の進行や炎症性サイトカインの増加により胃内 pH が上昇する。本研究でもピロリ菌陽性者の胃内 pH は陰性者と比較し、ACR レジメンで有意に高値であった。しかしながらピロリ菌陽性者は LDA やクロピドグレル投与時の出血スコアが高値であることから、消化管出血のリスクが高いことが考えられ、PPI の併用治療が必要であると考えられた。

[結論]

クロピドグレルは LDA 起因性胃粘膜傷害を増悪させることはないが、単剤で出血を主体とした胃粘膜傷害を引き起こす。RPZ は IPA を減弱させることなく、これらの胃粘膜傷害を抑制できる。一方、CYP2C19 遺伝子多型は PPI を使用した酸関連疾患に対する治療効果に影響を及ぼすため、これを念頭に置いた個別化された治療戦略が必要であると考えられた。