

Twice-daily dosing of esomeprazole effectively inhibits acid secretion in CYP2C19 rapid metabolisers compared with twice-daily omeprazole, rabeprazole or lansoprazole

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2016-05-21 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 佐原, 秀 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/3013">http://hdl.handle.net/10271/3013</a>

博士(医学) 佐原 秀

論文題目

Twice-daily dosing of esomeprazole effectively inhibits acid secretion in CYP2C19 rapid metabolisers compared with twice-daily omeprazole, rabeprazole or lansoprazole (CYP2C19 の rapid metaboliser 群において、エソメプラゾールの 1 日 2 回投与は、オメプラゾール、ラベプラゾール、ランソプラゾールの 1 日 2 回投与に比べ、より強力な胃酸分泌抑制効果を示す)

論文の内容の要旨

[はじめに]

プロトンポンプインヒビター (PPI) は強力な酸分泌抑制能をもち、逆流性食道炎や胃潰瘍などの酸関連疾患の第一選択治療薬として広く使用されている。一般的に PPI は肝臓で薬物代謝酵素、とりわけ CYP2C19 により代謝され不活化される。CYP2C19 の遺伝子多型に関して多くの変異が同定されており、主に変異がなく代謝の速い rapid metaboliser (RM)、酵素活性の欠損した poor metaboliser (PM)、中間型の intermediate metaboliser (IM) に分類される。PPI の薬物動態は CYP2C19 の遺伝子多型に影響されることとなるため、効能には個人差が生じやすく、特に RM 群では十分な酸分泌抑制が得られない。ラセミ体である第一世代 PPI・オメプラゾールの S 体より精製された第二世代 PPI・エソメプラゾールは CYP2C19 による代謝の影響が少ないことが知られており、RM 群を含むすべての対象者において、より強力な酸分泌抑制については酸関連疾患の治療率向上が期待される PPI である。またヘリコバクターピロリ除菌治療においても PPI による強力な酸分泌抑制が除菌成否に大きく関わることが知られ、エソメプラゾールを併用 PPI とした除菌レジメンによる除菌率向上も期待される。

しかし、このようなエソメプラゾールの薬物動態的優位性を示した本邦での報告はこれまでにない。そこで、本邦で利用可能なエソメプラゾールを含む 4 種 PPI の 1 日 2 回投与時における酸分泌抑制能と CYP2C19 遺伝子多型の影響について比較検討した。

[材料ならびに方法]

試験はオープンラベル無作為化クロスオーバーデザインである。併存疾患や併用薬がなく、ヘリコバクターピロリ感染歴のない同意の得られた若年健常者 40 名 (RM: 15 名、IM: 15 名、PM: 10 名) を被験者とした。CYP2C19 遺伝子多型は exon4 と exon5 の一塩基多型の組み合わせで同定されるため、被験者の血液より抽出した DNA を用いて、アレル特異的プライマー PCR アッセイにより、三つのグループ、すなわち RM、IM、PM に分類した。被験者は PPI (エソメプラゾール 20 mg またはオメプラゾール 20 mg またはランソプラゾール 30 mg またはラベプラゾール 10 mg) を 1 日 2 回 (午前 8 時と午後 7 時 30 分)、7 日間内服した。各 PPI 投与時における酸分泌抑制能の評価として、7 日目の朝 8 時より経鼻挿入された pH カテーテルにて 24 時間胃内 pH をモニ

タリングした。同日、被験者は共通の低脂肪食を提供され、摂取可能な水分は水のみとした。

本試験は浜松医科大学における医の倫理委員会によって承認されヘルシンキ宣言の倫理原則に基づき行われた。

#### [結果]

各 PPI 投与時の 24 時間胃内 pH の中央値(範囲)は、エソメプラゾール:5.7 (3.5-7.2)、オメプラゾール:5.5 (2.4-7.2)、ランソプラゾール:5.5 (3.7-7.3)、ラベプラゾール:5.2 (2.5-7.3)といずれも同程度であった( $p = 0.33$ )。またエソメプラゾールを含む全ての PPI 投与時において、CYP2C19 遺伝子多型間で酸分泌抑制能に有意差を認められた。しかし、RM 群における胃内 pH は、エソメプラゾール投与時では 5.4 (3.5-6.8)であり、オメプラゾール:5.0 (2.4-5.9)、ランソプラゾール:4.7 (3.7-5.5)、ラベプラゾール:4.8 (2.5-6.4)と比べ、統計学的有意差をもって高い酸分泌抑制能が示された(各々  $p = 0.018$ ,  $p = 0.017$ ,  $p = 0.002$ )。一方、IM、PM 群では、4 種全ての PPI で 24 時間胃内 pH > 5 を達成した。

#### [考察]

IM、PM 群においては、全ての PPI の 1 日 2 回投与時に逆流性食道炎治療やヘリコバクターピロリ除菌治療のために十分な酸分泌抑制を示したが、RM 群においてはエソメプラゾール投与時の酸分泌抑制能が他の PPI と比べ有意に高かった。我々の以前の検討で、95%以上のヘリコバクターピロリ除菌率を目指すには除菌治療中の胃内 pH > 5 を達成する必要があると報告した。従って今回の結果からは、難治性逆流性食道炎などの酸関連疾患治療だけでなく、除菌治療時の併用 PPI としてもエソメプラゾールの選択が有利となる可能性が示唆された。

PPI は薬物代謝酵素である CYP2C19 により代謝され不活化されるが、その CYP2C19 は遺伝子多型が知られる。例えば RM では PPI は急速に代謝され、投与後 3 時間で血中濃度は検出感度以下となるため、その臨床的効果は 1 日 2 回投与でも時には不十分となる。同時に PPI の薬物動態及び薬力学は、代謝経路における CYP2C19 の依存性によって異なり、前述の個人差を最小限にするには CYP2C19 の影響が少ない PPI を選択するのが望ましい。エソメプラゾールの特徴の一つとして、CYP2C19 に対する依存性が低いことが挙げられる。海外では他の PPI に対するエソメプラゾールの酸分泌抑制能の優位性を示す報告は複数あるが、今回本邦における初めての報告として、PPI の 1 日 2 回投与時におけるエソメプラゾールの優位性を示した。

本試験の問題点として、1) 被験者は酸関連疾患治療対象者や胃粘膜の萎縮したヘリコバクターピロリ感染者ではなく、ヘリコバクターピロリ未感染の若年健常者であること、2) 薬物動態を直接検証するための各 PPI 血中濃度を測定していないこと、3) サンプルサイズ、が挙げられる。

#### [結論]

IM、PM 群では、どの PPI を選択しても 1 日 2 回投与時において十分な酸分泌抑制が得られる。しかし、PPI 治療抵抗性の因子となりうる RM 群では、エソメプラゾールの 1 日 2 回投与時における酸分泌抑制能は他の PPI の 1 日 2 回投与時と比べ、より強力かつ効果的である。今後の研究で、この投与方法におけるエソメプラゾールの臨床的有用性について検証していく必要がある。