

〈抄録〉第22回日本臨床薬理学会年会 2001年12月14~15日 横浜

Famotidine と Lansoprazole の胃酸分泌抑制作用の比較 —その薬理学的特性において—

白井直人*¹ 古田隆久*¹ 菱田 明*¹
花井洋行*² 大橋京一*³ 石崎高志*⁴

【背景と目的】Lansoprazole (LPZ)の代謝はCYP2C19の遺伝子多型の影響を受けることが判っている。一方, famotidine (FAM)は肝臓でほとんど代謝されずに尿中に未変化体のまま排出されるため, CYP2C19の影響を受けないと考えられる。またH₂受容体拮抗剤 (H₂RA)は食後の酸分泌抑制は弱い, 夜間酸分泌抑制は良好と考えられている。そこで, LPZとFAMの胃酸分泌抑制効果を日中と夜間に分けて比較検討した。

【方法】15名の*H. pylori*陰性健常ボランティアに対しFAM 20mg朝夕2回/日およびLPZ 20mg朝1回/日を8日間反復投与し, 第8日目に24時間胃内pHモニタリングを施行した。CYP2C19のgenotypeはexon 5のCYP2C19m1とexon 4のCYP2C19m2をPCR-RFLP法にて検出し, homozygous extensive metabolizer (homEM), heterozygous extensive metabolizer (hetEM), poor metabolizer (PM)に分類した。

24時間の平均胃内pHはKruskal-Wallis testを用いて検定し, genotype間の有意差はthe Mann-Whitney *U*-testによって検定を行った。また, FAM投与とLPZ投与時の胃内pHの比較はWilcoxon's signed rank testで検定した。血中薬物濃度は, the areas under the

plasma concentration-time curves (AUC)としてone-way ANOVAを用いて検定し, genotype間の有意差はScheffe's法による多重比較検定を行った。 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

【結果】15名中homEM7名(男6名, 女1名, 19~26歳, 42~76kg), hetEM5名(男5名, 女0名, 22~25歳, 60~70kg), PM3名(男2名, 女1名, 20~29歳, 47~72kg)であった。homEM, hetEM, PMの各薬剤内服時の一日平均胃内pHはそれぞれControl(無投薬時)では1.9, 1.7, 1.5であり, 及びFAM投与時は4.6, 4.3, 4.8でCYP2C19の多型の影響を認めなかったが, LPZ投与時は4.4, 4.9, 5.4であり, PM群がhomEMに比較して有意に高かった。胃内pHを日中(8:00-22:00)と夜間(22:00-8:00)に分けて検討すると, 日中のFAM投与時は4.5, 4.2, 4.3とやはりCYP2C19の多型の影響を認めなかったが, LPZ投与時は4.5, 4.9, 5.9とPMで高い傾向を認めた。夜間はFAM投与時は5.3, 3.9, 5.2とCYP2C19の多型の影響を認めなかったが, LPZ投与時は3.9, 5.0, 5.1とPMがhomEMに比較して有意に高かった。LPZとFAMを比較すると, 日中においてhomEMとhetEMではFAM投与時よりLPZ投与時の方が胃内pHが高値を示したが, 夜間においてはhetEMとPMではFAMとLPZ投与の間有意差は認めず, FAMはLPZと同等の酸分泌抑制効果を示し, さらにhomEMではFAM投与時の方が有意に胃内pHが高値を示した。

血中薬物濃度に関し, LPZの血中濃度はCYP2C19のgenotypeの影響を受けたが, FAMの血中濃度はその影響を受けなかった。

*¹ 浜松医科大学第一内科
〒431-3192 浜松市半田山 1-20-1

*² 浜松医科大学光学医療診療部

*³ 浜松医科大学臨床薬理学

*⁴ 熊本大学大学院薬学研究科薬物治療学

【考案】最近、プロトンポンプインヒビター (PPI) 抵抗性の GERD 症例では PPI 投与中にも夜間に酸分泌が起こっていることが明らかとなってきた。1998 年、Peghini ら¹⁾はこのような PPI 投与中の夜間に連続して 1 時間以上胃内 pH < 4 となる現象を nocturnal gastric acid breakthrough (NAB) と命名し報告している。Peghini ら²⁾は逆流性食道炎患者や健常ボランティアの 70% に NAB が存在すると報告し、Katsube ら³⁾は日本人健常男性ボランティアの 40% に NAB を認め、その特徴として *H. pylori* が陰性であることを挙げた。そして NAB に対しては H2RA の眠前の追加投与が有効であると報告している。今回の我々の検討においても、特に CYP2C19 の homEM では PPI を投与した場合より、H2RA 投与時の方が夜間の胃酸分泌抑制効果が優れており、また、hetEM や PM でも H2RA は PPI と同等の胃酸分泌抑制作用を示した。今回の検討で示

されたように、H2RA は CYP2C19 の影響を受けず、しかも夜間の胃酸分泌抑制に優れている。一方、PPI は食事刺激による胃酸分泌を強力に抑制することなど日中の胃酸分泌抑制に優れている。従って、それぞれの特性を生かした使用をすべきであろう。

【結論】酸分泌抑制治療において、PPI と H2RA の特性をふまえて、CYP2C19 の多型や目的に応じた使い分けが有用と考えられた。

【文献】

- 1) Peghini PL, *et al.* Am J Gastroenterol 93: 763-767, 1998
- 2) Peghini PL, *et al.* Gastroenterology 115: 1335-1339, 1998
- 3) Katsube K, *et al.* Aliment Pharmacol Ther 14: 1049-1056, 2000