

高齢者における *H. pylori* 除菌療法と CYP2C19 遺伝子多型

古田隆久*1 白井直人*1 杉本光繁*1 大橋恭一*2

【はじめに】*H. pylori* の除菌は消化性潰瘍の再発を有意に抑制する。その消化性潰瘍の合併症に潰瘍からの出血があるが、その出血性潰瘍は、高齢者に比較的多く、従って *Hp* の除菌治療は高齢者にとってはきわめて重要な治療戦略である。*Hp* の除菌療法は現在ではプロトンポンプ阻害剤(以下 PPI)と amoxicillin(以下 AMPC)、及び clarithromycin(以下 CAM)の三剤併用にて行われている。この PPI は肝の薬物代謝酵素の一つである CYP2C19 で主に代謝されるが、この酵素の活性には遺伝的な個人差があり、PPI の血中濃度は CYP2C19 の遺伝子多型で異なる。我々はこの CYP2C19 の遺伝子多型が PPI の酸分泌抑制効果に加えて PPI と抗生剤による *Hp* の除菌療法の成否に関わる因子であることをこれまで報告してきた。一方、高齢者では一般に生理機能の低下に伴い、薬物の代謝、排泄能も低下しており、薬物の効果が増強しやすい可能性が考えられる。そこで、高齢者における *Hp* 除菌療法を CYP2C19 の遺伝子多型とともに比較検討した。

【方法】*Hp* 陽性の消化性潰瘍もしくは胃炎患者で、*Hp* 除菌療法を完遂した 213 症例を対象に retrospective に検討した。除菌は、Rabeprazole 10 mg、もしくは Lansoprazole 30 mg 朝夕の2回内服と、CAM 200 mg および AMPC 500mg を1日3回内服を1週間にておこなった。さらに消化性潰瘍患者は PPI の6~8週間投与を行い、投与終了1ヶ月以降に除菌判定をした。CYP2C19 の遺伝子多型は PCR-RFLP 法にて検査した。*Hp* の CAM 耐性は培養もしくは 23S rRNA の 2143 位および 2144 位の A-G への SNP の有無で検索した。患者は除菌治療開始時が60歳以上を高齢者、59歳以下を若年者とした。

【結果】全体の除菌率は、84.5% (180/213)であった。若年者、高齢者における除菌率は、83.5% (142/170)、88.4% (38/43)であり、除菌率に統計学的な差は認めなかった ($P = 0.4197$)。CYP2C19 の遺伝子多型との関連では、homEM 79.3% (65/82)、hetEM 85.0%

(85/100)、PM 96.8% (30/31)であり、CYP2C19 の遺伝子多型によって除菌率は異なり、PM 群は homEM 群より有意に除菌率が高かった ($P = 0.0224$)。CYP2C19 の各群で若年者と高齢者の除菌率を比較すると、homEM では若年者は 81.2% (56/69)で、高齢者は 69.2% (9/13)であり、hetEM では若年者は 81.3% (61/75)で高齢者は 96.0% (24/25)であり、PM 群で若年者は 96.1% (25/26)で高齢者は 100.0% (5/5)であり、いずれも統計学的な有意差は認めなかった。

CAM 耐性菌は 15.0% (32/213)に認めた。CAM 感受性菌での除菌率は 90.1% (163/181)であるのに対し、耐性菌では 53.1% (17/32)と有意に低かった ($P < 0.0001$)。この耐性菌は、若年者の 11.8% (20/170)に比して高齢者では 27.9% (12/43)と有意に高かった ($P = 0.0149$)。耐性菌の有無別に除菌率を年齢群で比較検討すると、感受性菌では若年者の除菌率は 90.0% (135/150)、高齢者は 90.3% (28/31)であり、ほぼ同等であったが、耐性菌においては若年者の 35.0% (7/20)の比して高齢者では 83.3% (10/12)と有意に高かった ($P = 0.0118$)。

さらに CYP2C19 の遺伝子多型とともに除菌率を検討すると、感受性菌の場合では CYP2C19 のいずれの群でも高齢者と若年者で差は認めなかった。一方、耐性菌では CYP2C19 が homEM の場合の除菌率は若年者、高齢者ともに低かったが、hetEM では若年者の 25.0% (2/8)に対して高齢者では 100.0% (6/6)と有意に高かった ($P = 0.0050$)。PM 群では高齢者、若年者共に良好な除菌率が得られた。

【考案】PPI を用いた *Hp* の除菌療法は CYP2C19 の遺伝子多型や CAM 耐性の影響を受けたが、さらに CAM 耐性菌においては加齢の影響を受けた。これまでの報告では耐性菌の場合では hetEM では除菌率は低かったが、高齢者に限れば高い除菌率が期待できることが示唆された。CAM 耐性の場合では AMPC のみが抗生剤として作用するが、その AMPC は酸に弱いため、AMPC で除菌が成功する場合は、PPI で十分に胃酸が抑制されて AMPC が安定で十分に効く環境が整うことが必要である。今回の検討では CYP2C19 の hetEM では高齢者では CAM の耐性に関わらず除菌に成功しており、高齢者では hetEM でも PPI が十分に効果を発揮する血中濃度に達した可能性がある。高齢者では加齢に伴う肝の薬物代謝能の低下にともない、hetEM でも CAM 併用下では PPI の血中濃度が上昇し、十分な酸分泌抑制が得られ、十分な除菌効果が得られた可能性がある。今回の検討で高齢者での CAM 耐性菌の出現頻度が高かった。高齢者では若年者に比較してマクロライド系を含む抗生剤を処方される機会も多く、耐性菌の頻度が増加した可能性が推察される。

以上、高齢者では hetEM では若年者以上に除菌率が高く、CYP2C19 の遺伝子多型、CAM 耐性に加えて、さらに年齢を加味した処方計画がより安全で効率的な除菌療法に必要なと考えられる。

*1 浜松医科大学第一内科

〒431-3192 浜松市浜山1-20-1

*2 浜松医科大学臨床薬理学