

〈抄録〉第23回 日本臨床薬理学会年会 2002年12月10~11日 大阪
シンポジウム7: Clinical Pharmacogenetics: 21世紀の薬物療法の幕開け

3. CYP2C19 in Acid-Related Disease

白井直人*

緒言

消化性潰瘍や逆流性食道炎などの胃酸関連疾患において胃酸は重要な要因であり、胃酸分泌コントロールは大切な治療法の一つである。近年登場したプロトンポンプインヒビター(PPI)は強力な胃酸分泌抑制薬であり、消化性潰瘍等の胃酸関連疾患に良好な治療効果をあげている。PPIは体内でCYP2C19等により代謝されるが、CYP2C19には遺伝的多型が認められており、その遺伝的多型により血中濃度や胃酸分泌抑制効果に差を認めることが報告されている^{1,2)}。

平成12年にわが国において、消化性潰瘍の重要な原因と考えられる *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)感染に対し、除菌療法が保険適応となった。そのレジメンはPPIと抗生剤2種類である。*H. pylori* 除菌療法におけるPPIの最大の役割は胃液分泌抑制による抗生剤の安定化と考えられるが、CYP2C19の遺伝的多型によりPPIの胃酸分泌抑制効果に差があるため、除菌率は遺伝的多型に依存することが予想される。すなわち、PPIの代謝が速やかで、胃酸分泌抑制効果が弱いhomEMでは除菌率が低く、代謝が遅延し十分な胃酸分泌抑制効果が得られるPMでは高い除菌率を得られると考えられる。さらに、逆流性食道炎では胃十二指腸潰瘍の治療に較べ強力に持続した胃酸分泌抑制が求められるが、逆流性食道炎の治療においても同様に

CYP2C19の遺伝的多型の影響を受けることが予想される。本稿ではPPIとCYP2C19の遺伝子多型の関連について概説し、その後胃酸関連疾患に対する治療効果へのCYP2C19の遺伝的多型の影響について述べる。

PPIとCYP2C19遺伝的多型性

現在わが国で使用されているPPIはオメプラゾール(OPZ)、ランソプラゾール(LPZ)とラベプラゾール(RPZ)の3種類である。健常ボランティアにそれぞれのPPIを投与した時の胃酸分泌抑制効果と血中薬物濃度を検討したところ、血中薬物濃度はOPZ>LPZ>RPZの順でCYP2C19に依存する傾向が認められ、胃酸分泌抑制効果もほぼ同様の傾向を示した^{1,2)}。したがって、CYP2C19の代謝活性の速いhomozygous extensive metabolizer (homEM)ではPPIの血中濃度が上昇せず、十分な胃酸分泌抑制作用が期待できず、逆に酵素が欠損して代謝の遅いpoor metabolizer (PM)では血中濃度が上昇し、十分な胃酸分泌抑制が期待でき、heterozygous extensive metabolizer (hetEM)ではその中間の効果が期待できる。

H. pylori 除菌とCYP2C19遺伝的多型

*H. pylori*は1982年に分離・培養されて以来、世界中で最も注目を集めている細菌の一つである。*H. pylori*は全人類の約半数が感染し、日本でも6000万人以上の感染者がいると推定される。胃内での*H. pylori*感染と上部消化管疾患との関連が明らかになってきており、*H. pylori*の除菌が消化性潰瘍の再発を著明に低下させることは周知の事実であるが、現在わが国では胃十二指腸潰瘍に対し、

* 浜松医科大学第一内科
〒431-3192 浜松市半田山 1-20-1

PPI + Amoxicilline(AMPC) + Clarithromycin(CAM)の3剤による *H. pylori* 除菌が保険適応されている。除菌療法における PPI の役割は、1) 胃内 pH を中性域にまで高めることによる抗菌剤の胃内での安定化、2) 胃酸分泌抑制による抗菌剤の胃液中濃度上昇および胃からの排出の遅延、3) *H. pylori* は中性域では増殖し易く、従って AMPC 等の抗生剤にはより感受性となること、4) PPI 自体の抗 *H. pylori* 作用の関与等が考えられる。当科において3剤PPI+AMPC + CAM による1週間療法を行った261例における除菌率は homEM:72.7%, hetEM:92.1%, PM:97.8% であり、CYP2C19 の遺伝的多型の影響を受けた³⁾。さらに除菌の成否に関わる因子を解析すると、*H. pylori* の CAM 耐性と CYP2C19 の多型が有意な因子としてあげられた。即ち除菌失敗例では EM における PPI の用量不足と CAM の耐性が問題となっている。したがって、当科では再除菌療法として、EM の患者に対して AMPC と通常の除菌療法の2倍量の PPI を使用して除菌を行い良好な結果を得ている。

逆流性食道炎と CYP2C19 遺伝的多型

胃十二指腸潰瘍では酸分泌を一日のうち最低 50%程度抑制しておけば治癒に向かうが、逆流性食道炎では食道内を一日のうち 96%以上中性に保たなくてはならないと報告されている。逆流性食道炎では胃十二指腸潰瘍の治療に比べ強力で持続した胃酸分泌抑制が求められるが、逆流性食道炎の治療においても同様に PM では高い治癒率を認めたのに対し、homEM では有意に治癒率が低かった。また、治療成功例と失敗例で PPI の血中濃度を比較してみると、成功例では失敗例に比べ有意に高い血中濃度が得られていた⁴⁾。したがって、十分な PPI の血中濃度が得られれば十分な治療効果が期待できるのである。

homEM に対する高用量 PPI 投与

PPI を用いた治療において EM における用量不足が問題となるため、我々は健常ボランティアのうち homEM 例に対し、4倍量の LPZ を投与した。胃酸分泌は十分に

抑制され、血中濃度は hetEM 以上 PM 未満であった⁵⁾。このように代謝の速い homEM においても投与量を調節すれば、十分な血中濃度と胃酸分泌抑制効果が得られることがわかった。

おわりに

胃酸関連疾患に対し、個々の CYP2C19 の遺伝的多型に応じた必要十分な用量の PPI を投与して、十分な胃酸分泌抑制効果を施すことが重要である。こうした遺伝的多型を臨床応用し、個々の患者の背景因子に応じた適切な薬物治療を施行することにより、十分な治療効果をもたらし、不必要な副作用の出現を押さえることが可能となると考えられる。

文献

- 1) Shirai N, Furuta T, Moriyama Y, et al. Effects of CYP2C19 genotypic differences in the metabolism of omeprazole and rabeprazole on intragastric pH. *Aliment Pharmacol Ther.*, 15:1929-37 (2001).
- 2) Shirai N, Furuta T, Xiao F, et al. Comparison of lansoprazole and famotidine for gastric acid inhibition during the daytime and night-time in different CYP2C19 genotype groups. *Aliment Pharmacol Ther.*, 16:837-46 (2002).
- 3) Furuta T, Shirai N, Takashima M, et al: Effect of genotypic differences in CYP2C19 on cure rates for *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with a proton pump inhibitor, amoxicillin, and clarithromycin. *Clin Pharmacol Ther.*, 69:158-168 (2001).
- 4) Furuta T, Shirai N, Watanabe F, et al: Effect of cytochrome P4502C19 genotypic differences on cure rates for gastroesophageal reflux disease by lansoprazole. *Clin Pharmacol Ther.*, 72: 453-60 (2002).
- 5) Furuta T, Shirai N, Xiao F, et al. Effect of high-dose lansoprazole on intragastric pH in subjects who are homozygous extensive metabolizers of cytochrome P4502C19. *Clin Pharmacol Ther.*, 70:484-92 (2001).