

〈抄録〉 第21回 日本臨床薬理学会年会 2000年9月28~29日 札幌

Lansoprazole による GERD の治療効果と CYP2C19 の遺伝子多型

古田 隆久*¹ 白井 直人*¹ 花井 洋行*²
小菅 和仁*³ 大橋 京一*³ 石崎 高志*⁴
金子 榮藏*⁵

【緒言】胃食道逆流症 (Gastroesophageal Reflux Disease [GERD])は、胃内容物の食道内への逆流によって何らかの症状、所見を呈するものと定義され、その治療薬の第一選択剤はプロトンポンプ阻害剤 (PPI)である⁽¹⁾。PPIの治療効果は優れており、多くの症例で早期から症状の改善がみられるが、一部に治療に抵抗する症例も存在する。PPIの肝のCYP2C19で主に代謝されるが、このCYP2C19には遺伝子多型が存在し、PPIのPK、PDがCYP2C19の遺伝子多型によって有意に異なることが明らかになってきている⁽²⁻⁵⁾。そこで、GERDのPPI治療にCYP2C19の多型が関与するかを検討した。

【方法】内視鏡的にロサンゼルス分類でGrade A以上のGERD所見を示した56例を対象とした。治療として、Lansoprazole 30mgを朝一回投与し、8週間後に内視鏡検査を施行し、内視鏡的に治癒率を検討した。治癒はロサンゼルス分類でGrade 0にまで改善した場合とした。CYP2C19の遺伝子多型は患者血液よりDNAを抽出し、PCR-RFLP法によって行った⁽⁶⁻⁸⁾。

【結果】PCR-RFLPの結果によって、56例の患者はhomEM (homozygous Extensive metabolizer; wt/wt [n=19])、hetEM (heterozygous Extensive

metabolizer, wt/m1[n=19] or wt/m2)[n=8]、PM (Poor metabolizer; m1/m1[n=5], m1/m2[n=4], m2/m2[n=1])の3群に分類された。homEM、hetEM、PMの3群間の患者背景に統計学的な有意差は認めなかった。56例の内1例で下痢を認めたため脱落した。さらに3例で内服8週間後の内視鏡検査が施行できなかった。そこで52例について検討を行った。

ロジスティック回帰による検討にて、治癒に関する因子を検討すると、治療前のロサンゼルス分類、及びCYP2C19の多型の関与が推定された。即ち、治療前のGERDが重症であるほど治癒しにくいという従来の報告どうりの結果に加えて、PPIの代謝が遅く酸分泌抑制効果が強くなる群ほど、治癒しやすいということが推定された(表1)。

そこで、まず、GERDの重症度別の治癒率を検討すると、ロサンゼルス分類のGrade A群では85.7% (n=14)、Grade B群では57.1% (n=21)、Grade C + D 群は47.1% (n=17)であり、ロサンゼルス分類のGradeが高い程治癒しにくかった。さらに、CYP2C19の多型での治癒率はhomEM群で47.1% (n=17)、hetEM群では66.7% (n=27)、そして、PM群では75.0% (n=8)であり、homEMでの治癒率が低く、PPIの用量不足である可能性が示唆された。

【考案】GERDの発症は下部食道括約筋圧(LES圧)の低下や、LESの一過性の弛緩、腹くう内圧の上昇等により胃内容物が食道に逆流するために生じる。

*¹ 浜松医科大学第一内科

〒431-3192 浜松市半田町 3600

*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系研究科薬物治療学、

*⁵ 浜松みなみ病院

表1. ロジスティック回帰モデルによるGERD治癒に関わる因子の検討

| Parameter | | Odds Ratio | 95% CI | P-value |
|-----------|--------------|------------|-----------------|---------|
| 体重 | | 1.093 | 0.985 - 1.213 | 0.0928 |
| 年齢 | | 1.006 | 0.953 - 1.061 | > 0.2 |
| 性別 | M | 1.0 (Ref) | | > 0.2 |
| | F | 2.299 | 0.390 - 14.742 | |
| 治療前のLos分類 | Grade A | 1.0 (ref) | | |
| | Grade B | 0.111 | 0.014 - 0.866 | 0.0360 |
| | Grade C or D | 0.045 | 0.004 - 0.476 | 0.0099 |
| CYP2C19 | homEM | 1.0 (ref) | | |
| | hetEM | 9.510 | 1.155 - 78.271 | 0.0362 |
| | PM | 11.546 | 1.068 - 124.806 | 0.0440 |

従って、治療としては逆流する胃酸の分泌量を減らしたり、胃液の酸度を低下させるためにPPIが使用される。PPIの治療成績は従来のH2受容体拮抗剤による治療成績よりも優れているため、現在では治療の第一選択剤になっている。しかし、一部に通常のPPI治療に抵抗する症例が存在することが明らかになってきた(9)。難治化の要因として、これまでは食道裂口ヘルニヤの程度や他の薬剤の影響等が考えられてきたが、PPIの酸分泌抑制効果の個人差についての検討は十分ではなかった。一方、難治性のGERD症例でOmeprazole 20mgの内服では酸分泌抑制が不十分であったが、80mgに増量したところ十分な酸分泌抑制が得られ、PPIの増量が難治性のGERDに有効とする報告が欧米からされた(10)。欧米人でのCYP2C19の遺伝子多型の頻度は東洋人とは異なり、homEM : 69%、hetEM : 28%、PM : 3%であり、多くがhomEMである(11)。つまり、こうしたhomEMが多い集団においてもPPIの用量を増加すれば難治性の場合でもGERDの治癒率が上昇することから、PPIの用量の増加はhomEM群で難治性の場合の治療戦略の一つと考えられる。今回の検討においてもhomEM群での治癒率は低く、PPIの用量不足が示唆され、PPIの増量を視野に入れた治療も必要と考えられた。予め、CYP2C19の多型がわかっていれば初期治療からPPIの増量した治療も選択可能であり、CYP2C19の遺伝子多型の検査はGERDのPPIによる治療計画に有用な検査であることが示唆された。

【参考文献】

1. Nebel OT, Forbes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Am J Dig Dis* 1976; 21: 953-956.
2. Chang M, Tybring G, Dahl ML, et al. Interphenotype differences in disposition and effect on gastrin levels of omeprazole—suitability of omeprazole as a probe for CYP2C19. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 511-518.
3. Ieiri I, Kubota T, Urae A, et al. Pharmacokinetics of omeprazole (a substrate of CYP2C19) and comparison with two mutant alleles, CYP2C19m1 in exon 5 and CYP2C19m2 in exon 4, in Japanese subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59: 647-653.
4. Furuta T, Ohashi K, Kosuge K, et al. CYP2C19 genotype status and effect of omeprazole on intragastric pH in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 552-61.
5. Furuta T, Ohashi K, Kamata T, et al. Effects of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1027-30.
6. de Morais SMF, Wilkinson GR, Blaisdell J, et al. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin in humans. *J Biol Chem* 1994; 269: 15419-22.
7. de Morais SMF, Wilkinson GR, Blaisdell J, et al. Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese. *Mol Pharmacol* 1994; 46: 594-8.
8. Kubota T, Chiba K, Ishizaki T. Genotyping of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 661-6.
9. Klinkenberg-Knol EC, Festen HP, Jansen JB, Lamers CB, Nelis F, Snel P, Luckers A, Dekkers CP, Havu N, Meuwissen SG. Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety. *Ann Intern Med* 1994; 121: 161-167.
10. Leite LP, Johnston BT, Just RJ, et al. Persistent acid secretion during omeprazole therapy: a study of gastric acid profiles in patients demonstrating failure of omeprazole therapy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1527-1531.
11. Xie HG, Stein CM, Kim RB, et al. Allelic, genotypic and phenotypic distributions of S-mephenytoin 4'-hydroxylase (CYP2C19) in healthy Caucasian populations of European descent throughout the world. *Pharmacogenetics* 1999; 9: 539-549.