

第20回 日本臨床薬理学会年会 1999年12月3~4日 横浜

Rabeprazole と Amoxicillin による *H. pylori* の除菌と CYP2C19 の遺伝的多型性

古田 隆久*¹ 白井 直人*¹ 小菅 和仁*²
花井 洋行*³ 中川 和子*⁴ 大橋 京一*²
菱田 明*¹ 石崎 高志*⁴ 金子 榮藏*¹

【緒言】*Helicobacter pylori* (Hp) の除菌は血清ペプシノゲン値を改善させ(1)、胃酸分泌を改善し(2,3)、消化性潰瘍の治癒を促進するため(4)、上部消化管疾患の治療におけるHp除菌の意義が高まってきている。Hpの除菌には抗菌剤にOmeprazole (OPZ) 等のプロトンポンピンヒビター (PPI) が併用されるが、OPZの薬物動態・薬力学は、その主な代謝酵素である肝のCYP2C19の遺伝的多型性に有意に依存し、OPZとAmoxicillin (AMPC) による2剤療法の除菌率もCYP2C19の多型性に依存することをこれまで報告した(5,6)。一方、現在のHpの除菌方法はPPI + AMPC + Clarithromycin (CAM) or Metronidazole (MNZ)から成る3剤療法が短期間で高除菌率が得られるため主流となりつつがCAMやMNZには耐性菌等の問題がある(7,8)。さらに、PPIとCAMの併用は薬物間相互作用を引き起こしている(9)。近年、Rabeprazole (RPZ) が新しいPPIとして臨床応用されるに至った。RPZはOPZと比較して胃酸分泌抑制効果に優れていることが報告されているため(10)、除菌効果の向上も期待される。そ

こで、RPZとAMPCによる2剤療法を行いCYP2C19の遺伝的多型性とともHpの除菌効果につき検討した。

【対症及び方法】Hp陽性の胃炎患者70例に対し、RPZ 10 mg bid, AMPC 500 mg tidの投与を2週間行い、治療終了一ヶ月以後にHpの除菌判定を行った。除菌判定は既報(11)に従い、培養、組織、迅速ウレアーゼ試験、尿素呼吸試験、PCRによって行った。また、患者血液または胃粘膜組織よりDNAを抽出し、PCR-RFLP法を用いてexon 5のCYP2C19_{m1}、及びexon 4のCYP2C19_{m2}の検索を行い比較検討した(12)。

【結果】70例中CYP2C19のhomEM (wt/wt), hetEM (wt/m1 or wt/m2), PM (m1/m2 or m1/m1)は、それぞれ22、38、10例であった。全体の除菌率は81.4% (57/70; 95%CI = 70.2-89.2%)であった。CYP2C19のhomEM、hetEM、PMでの除菌率はそれぞれ、63.6% (14/22; CI = 40.7-82.8%), 89.5% (34/38; CI = 75.1-97.1%), 90.0% (9/10; CI = 55.5-99.7%)であった (p=0.0348)。hetEMとPMをあわせると89.6% (43/48; CI = 81.3-98.6%)であった。

【考案】RPZ/AMPC療法によるHp除菌率もCYP2C19の遺伝的多型性に依存していたが、

*¹ 浜松医科大学第一内科
〒431-3192 浜松市半田町 3600

*² 浜松医科大学臨床薬理学

*³ 浜松医科大学光学医療診療部

*⁴ 熊本大学薬学部薬物治療学

除菌率は従来のOPZ等を利用した2剤療法よりも良好であった。特に、日本人の約65%を占めるhetEM及びPMでの除菌率は90%程度が期待でき、こうした群ではCAMやMNZ等の抗菌剤をさらに併用しなくとも、この2剤療法で十分であり、第一選択の治療方法になりうる可能性が示唆された。従って、CYP2C19のgenotypingはHp除菌治療方法の選択に有用な検査であると考えられた。

【参考文献】

1. Furuta, T, Kaneko E, Baba S, *et al.* Percentage changes in serum pepsinogens are useful as indices of eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 84-8.
2. Furuta T, Baba S, Takashima M, *et al.* Effect of *Helicobacter pylori* Infection on gastric juice pH. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 357-363.
3. Furuta T, Baba S, Shirai S, Xiao F, *et al.* H+/K+-ATPase mRNA in gastric fundic gland mucosa in patients infected with *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 384-90.
4. Furuta, T., Futami, H., Arai, H., *et al.*: Effects of lansoprazole with or without amoxicillin on ulcer healing: Relation to eradication of *Helicobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20 (Suppl 2): S107-11.
5. 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.
6. Furuta T, Ohashi K, Kamata T, *et al.* Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1027-30.
7. European study group on antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori*: Results of a multicentre European survey in 1991 of metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 777-81.
8. Peterson WL, Graham DY, Marshall B, *et al.* Clarithromycin as monotherapy for eradication of *Helicobacter pylori*: a randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1860-4.
9. Furuta T, Ohashi K, Kobayashi K, *et al.* Effect of clarithromycin on the metabolism of omeprazole in relation to CYP2C19 genotype status in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 265-74.
10. Williams MP, Sercombe J, Hamilton MI, *et al.* A placebo-controlled trial to assess the effects of 8 days of dosing with rabeprazole versus omeprazole on 24-h intragastric acidity and plasma gastrin concentrations in young healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12 :1079-89.
11. Furuta T, Kaneko E, Suzuki M, *et al.* Quantitative study of *Helicobacter pylori* by competitive PCR using synthetic DNA fragments. *J Clin Microbiol* 34: 2421-5, 1996.
12. Kubota T, Chiba K, Ishizaki T. Genotyping of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 661-6.