

第20回 日本臨床薬理学会年会 1999年12月3~4日 横浜

ワークショップ1：遺伝子多型とその将来—臨床薬理学的意義をめぐって—

1. *H. pylori* 除菌にかかわる遺伝子多型

古田 隆久*

上部消化管疾患と*H. pylori*の関連が明らかにされ、*H. pylori*の除菌の意義が高まってきている。現在、*H. pylori*の除菌はOmeprazole (OPZ) やLansoprazole (LPZ) などのプロトンポンプインヒビター (PPI) と抗菌剤の組み合わせによる治療が主流である。このOPZの代謝には肝のチトクロームP450のサブタイプのCYP2C19及びCYP3A4が関わっている。このうちCYP2C19にはその酵素の活性に遺伝的な違いがみられ、CYP2C19の遺伝子多型は日本人ではそのexon 5 (CYP2C19_{m1})、及び exon 4 (CYP2C19_{m2}) の点突然変異でほぼ100%が説明可能であると報告され、CYP2C19の代謝活性は大きくhomozygous extensive metabolizer (homEM: wt/wt)とheterozygous extensive metabolizer (hetEM: wt/m1 or wt/m2)、および、Poor Metabolizer (PM: m1/m1, m1/m2, or m2/m2)に分けられる。OPZ内服時の血中OPZ濃度、及び24時間胃内pHモニタリングをCYP2C19のタイプ別に検討すると、CYP2C19のhomEM群ではあまり血中濃度が増加せず胃内pHもあまり上昇しないが、

CYP2C19のPM群では高い血中濃度が遷延し十分な酸分泌抑制効果が得られている(1)。このように、同じ用量の薬剤を内服させてもCYP2C19のタイプによってその薬物動態や薬力学が大きく異なり、これは当然臨床効果にも表れると考えられる。そして、OPZとAmoxicillin (AMPC)の2剤療法による*H. pylori*の除菌率を検討すると、homEM群では30%に満たないのに対し(28.6%, [8/28])、PM群では高い除菌率が得られ(100.0%, [9/9])、この群では後述するClarithromycin (CAM)等の抗生剤の追加は不要と考えられる(2)。

近年、最も多く行われている*H. pylori*の除菌方法は、3剤PPI/CAM/AMPC療法である。CAMの主な代謝酵素はP450のうちCYP3A4であるが、CAMの代謝にはCYP2C19にも関係がある。そのためCAMとOPZの併用は薬物間相互作用を引き起こすと考えられる。OPZにCAMを併用した際の血中OPZ濃度をCYP2C19のタイプ別に検討すると、いずれの群でもCAMの併用はOPZの血中濃度を有意に増加させ、従って、こうした薬物間相互作用が3剤PPI/CAM/AMPC療法の除菌率の背景に存在することが示唆される(3)。一方、*H. pylori*はCAMに対して耐性を獲得

* 浜松医科大学第一内科
〒431-3192 浜松市半田町 3600

しやすいが、*H. pylori*のCAM耐性は23S rRNAの2143位、もしくは2144位の点突然変異で説明可能である。そこで、187例の*H. pylori*陽性患者に3剤OPZ or LPZ/CAM/AMPC療法を行い、除菌率をCYP2C19の遺伝子タイプ、および、*H. pylori*のCAM耐性の有無で比較検討した。除菌率はCYP2C19のタイプで有意に異なっており、homEM、hetEM、PM群の除菌率はそれぞれ、70.5%、92.9%、100.0%であった。CAM耐性の有無で分けると、CAM感受性群、耐性群での除菌率は、それぞれ92.6%、45.8%であった。除菌失敗例のうちCAM耐性は52.0%であり、除菌失敗例のすべてがCAM耐性ではなかった。一方、除菌失敗群にはPMはおらず、全例EMであり、特にそのうちhomEMが有意に多く(72.0%)、除菌失敗の要因にPPIの用量不足が示唆された。そこで、除菌失敗した17例に対して、OPZ 120 mg + AMPC 2.25 gもしくは、LPZ 2.0g + AMPC 2.0gの2週間投与による再除菌を行ったところ、重篤な副作用もなく、94.1% (16/17)の除菌率が得られた。

PPI basedの*H. pylori*の除菌療法の成否に関わる因子として、CYP2C19の遺伝子多型が関与しており、CYP2C19の多型に応じて個々の症例に応じたPPIの用量設定が必要であると考えられた。また、CAM併用のレジメでは*H. pylori*のCAM耐性も除菌の成否に関わる因子であり、これも遺伝子検査により検出可能であったが、除菌失敗例のすべてがCAM耐性菌ということではなかった。*H. pylori*の除菌は感受性のある抗菌剤を選択し、その抗菌剤が胃内で安定であるような環境づくりのために、CYP2C19のタイプに応じた適当用量のPPIを過不足なく投与する事が有用であると考えられた。従って、

PPI/CAM/AMPC療法で除菌失敗しても、AMPCに感受性である限り、CYP2C19のタイプに応じた用量のPPIとAMPCで除菌可能であると考えられた。そして、PPIの過不足の無い投与のためにも、できるならばCYP2C19の検査を行い個々のCYP2C19のタイプに応じた治療方法の選択をすることが有用であると考えられる。

【参考文献】

1. Furuta T, *et al.* CYP2C19 genotype status and effect of omeprazole on intragastric pH in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 552-61.
2. Furuta 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.
3. Furuta T, *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.