

第18回 日本臨床薬理学会 1997年12月11~12日 東京

Omeprazole と Amoxicillin による *H. pylori* 除菌療法と CYP2C19 の遺伝的多型性との関連について

古田 隆久*¹ 大橋 京一*² 小菅 和仁*²
 花井 洋行*¹ 久保田 隆廣*³ 石崎 高志*⁴
 金子 榮藏*¹

【背景・目的】*Helicobacter pylori* (以下 Hp) の除菌は、組織学的胃炎を改善し、胃酸分泌や血清ペプシノーゲン値を正常化し、消化性潰瘍の治癒を促進し再発を低下させるため(1-5)、胃十二指腸病変の有用な治療方法の一つとなってきた。そのため、Hpの有効で安全性や経済性にも優れた治療方法の確立が急務である。Hpの除菌方法は現在ではプロトンポンプインヒビター (PPI) と複数の抗菌剤の併用による治療が中心であるが(6)、その際によく用いられる Clarithromycin (CAM) や Metronidazole (MNZ) には耐性菌出現の問題がある(7,8)。一方、Omeprazole (OPZ) と Amoxicillin (AMPC) による dual therapy では高い除菌率は得られないが、CAMやMNZに認められる問題はない。しかも、この dual therapy で除菌成功する症例が約半数いることも事実である。従って、この dual therapy の成否に関わる因子を検討することはきわめて有用なことである。一方、OPZは肝臓の S-mephenytoin 4'-hydroxylase (CYP2C19) で代謝されるが、この酵素の活性に個人差があることが知られており、低活性群では OPZ の薬理作用が増強されると考えられる。そこで、CYP2C19 の遺伝的多型性が OPZ と AMPC による Hp 陽性の消化性患者の Hp の除菌及び潰瘍の治癒に関与があるかを検討した。

【対象・方法】Hp陽性消化性潰瘍患者62例(胃潰瘍33例、十二指腸潰瘍29例)を対象とした。採血よりDNAを抽出し、CYP2C19の遺伝子変異である exon 5 の CYP2C19m1、及び exon 4 の CYP2C19m2 を PCR-RFLP法にて検出した(9)。潰瘍治療として OPZ 20mg/D の投与を6-8週間行い、治療開始ははじめの2週間のみ AMPC 2.0g/D の投与を行った。治療終了一ヶ月後に内視鏡検査を行い、除菌の成否、潰瘍の治癒

状況を検討した。Hpの検索・除菌判定は既報に準じ、Histology, Culture, RUT、¹³C-UBT、PCRにより行った(2,10)。

【結果】CYP2C19のgenotypingにより、遺伝子変異が無い群をGroup 1 (wt/wt)、変異が1つの群をGroup 2 (heterozygous for CYP2C19m1 [wt/m1] 又は、heterozygous for CYP2C19m2 [wt/m2])、変異が2つの群をGroup 3 (heterozygous for the CYP2C19m1 and CYP2C19m2 [m1/m2] 又は、homozygous for CYP2C19m1 [m1/m1])に分類した。これらGroup 1, 2, 3はCYP2C19のPhenotypeのRapid extensive metabolizer, Hetero-extensive metabolizer, Poor metabolizerにそれぞれ相当する(9)。消化性潰瘍62症例は、28例がGroup 1、25例がGroup 2、9例がGroup 3に分類された。Hpの除菌成功は62例中32例に認められ、全体の除菌率は52.6%であった。Groups 1, 2, 3での除菌率はそれぞれ28.6%, 60.0%, 100.0%であり($p=0.0002$)、Poor metabolizer群では全症例が除菌に成功していた。さらにPoor metabolizer群では胃潰瘍・十二指腸潰瘍ともに全症例で治癒し、潰瘍のS2移行率も良好であった。

【考案】Hpの除菌方法は当初はビスマスと抗生剤、抗原虫剤の3剤併用療法が中心であったが、副作用の問題などより、PPIに抗菌剤を併用する治療法が検討されてきている。この治療法におけるPPIの意義はそれ自体にも抗Hp作用はあるが、主な役割は胃内のpHを高めて抗生剤が胃内で安定であるようにすることである。そのため、除菌治療の際のPPIは確実な胃酸分泌抑制を得るため、通常の用量の倍量を内服することが有用であるといわれている。しかし、抗生剤1剤との併用ではOPZを倍量内服させても除菌率は60-70%とあまり高くないため、一部の報告でAMPC 2.25gとOPZ 120mgの内服によって除菌率が91%という報告もあるにもかかわらず(11)、OPZの用量・効果についての検討は不十分のまま、現在はPPIの倍量と抗菌剤の多剤併用療法が中心となり

*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 SRL 研究検査部

*⁴ 国立国際医療センター研究所臨床薬理

つつある。しかし、MNZやCAMにはHpの耐性化が報告されており(7,8)、MNZには晩発性の肺ガンのリスクが高まるという報告もあり(12)その投与は慎重にすべきとの意見もある。

一方、OPZやlansoprazoleなどのPPIは肝臓のP450(CYP2C19)で代謝されるが、この代謝酵素の欠損症が日本人で約20%存在することが知られている。そうした患者ではOPZの血中濃度が高まること示されているが(13,14)、その臨床的意義については十分な検討はなされていない。本研究において、CYP2C19のgenotyping検査によって、Hpの除菌がOPZとAMPCのdual therapyで十分可能でCAMやMNZの併用投与が不要な症例を選定できる可能性が示唆され、きわめて有用な検査であると考えられた。本邦のHpの抗体陽性率は約40%であり(15)、また、CYP2C19のpoor metabolizerは20%程度と報告されており(9,13,14)、何れも欧米人よりも高く、PPIと抗生剤によるHpの除菌は欧米よりも日本においてより重要な問題であり、このCYP2C19のgenotypingは特に日本において有用となると予想される。また、PPIは今回はHpの除菌治療との関連で用いたが、逆流性食道炎やZollinger-Ellison症候群などの胃酸関連疾患においても使用されるため、このCYP2C19のgenotypingはPPIの適切な投与計画に有用な検査と考えられる。

【参考文献】

1. 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.
2. 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.
3. Blaser, MJ. Hypothesis on the pathogenesis and natural history of *Helicobacter pylori*-induced inflammation. Gastroenterology 1992; 102:720-7.
4. 古田隆久 金子榮藏. *Helicobacter pylori*感染の胃液pHに与える影響. 胃分泌研究会誌 1997; 29: 51-3.
5. Furuta, T., and Kaneko, E. *Helicobacter pylori*-the present status in Japan and a newer diagnostic method applying competitive polymerase chain reaction. Chin J Gastroenterol Hepatol 1996; 5: 12-8.
6. Lind, T., Zanten, SV., Unge, P., Spiller R, et al.: Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: The MACH 1 study. *Helicobacter* 1996; 1: 139 -44.
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. Kubota, T., Chiba, K., Ishizaki, T.: Genotyping of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population. Clin Pharmacol Ther 1996; 60: 661-6.
10. Furuta, T., Kaneko, E., Suzuki, M., et al: Quantitative study of *Helicobacter pylori* by competitive PCR using synthetic DNA fragments. J Clin Microbiol 1996; 34: 2421-5.
11. Bayerdorffer, E., Miehle, S., Mannes, GA., et al. Double-blind trial of omeprazole and amoxicillin to cure *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcers. Gastroenterology 1995; 108: 1412-7.
12. Beard, CM., Noller, KL., O'Fallon, WM., et al.: Cancer after exposure to metronidazole. Mayo Clin Proc 1988; 63: 147-53.
13. 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: 511-8.
14. 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: 647-53.
15. Furuta, T., Kamata, T., Takashima, M., et al.: Study of transmission routes of *Helicobacter pylori* in relation with seroprevalence of hepatitis A virus. J Clin Microbiol 1997; 35: 1891-3.