

学 位 論 文 題 名

Efficacy of triple therapy with rabeprazole for *Helicobacter pylori* infection and CYP2C19 genetic polymorphism

(ラベプラゾールを含むヘリコバクターピロリ除菌療法の有用性と
CYP2C19 遺伝子多型)

学位論文内容の要旨

(背景・目的)

胃炎、消化性潰瘍、胃MALTリンパ腫などの消化器疾患とヘリコバクターピロリ (*Helicobacter pylori*, 以下HP) との関連性が明らかとなり、消化性潰瘍に対するHP除菌治療が広く行われるようになってきた。現在、2種類の抗生剤とプロトンポンプ阻害剤 (以下PPI) を用いる3剤療法がHP除菌治療としてわが国でも保険適用となったが、不十分な酸分泌抑制による除菌失敗例がHP除菌治療をめぐる臨床課題として問題になってきている。PPIによる酸分泌抑制に関しては、薬物代謝酵素チトクロームP450 (CYP) の遺伝子多型に影響されることが報告されている。すなわちPPIの多くは主にCYPのサブタイプであるCYP2C19によって代謝されるが、代謝の速い extensive metabolizerの場合、血中濃度が維持できずに十分な酸分泌抑制や除菌効果が得られない。

新しいPPIであるラベプラゾールは主に非酵素的な代謝を受けるため、現在臨床応用されているPPIの中ではCYP2C19への依存性は最も少ないとされている。今回、ラベプラゾールを含む3剤療法のHP除菌効果をCYP2C19遺伝子多型の面から検討した。

(対象と方法)

培養または組織鏡検にてHP陽性が確認された胃潰瘍患者102例 (男性75例、女性27例、平均年齢49.7才) を対象とした。検査前に全対象からinformed consentを得た。対象を無作為に3群に分け、各々ラベプラゾール投与量を変えた以下のレジメンで7日間除菌治療を行った。

A群：ラベプラゾール10mg+アモキシシリン1500mg+クラリスロマイシン400mg

B群：ラベプラゾール20mg+アモキシシリン1500mg+クラリスロマイシン400mg

C群：ラベプラゾール40mg+アモキシシリン1500mg+クラリスロマイシン400mg

除菌治療終了6週後に尿素呼気試験、培養、組織鏡検にて除菌判定を行った。

CYP2C19遺伝子多型はPCR法により測定した。

ラベプラゾール投与量別、CYP2C19遺伝子多型の違いによる除菌率を比較した。除菌率は、all-patients-treated (APT)とper-protocol (PP)分析で算出した。統計学的検討

は、一元配置分散分析法、Fisherの直接確率計算法を用い、危険率0.05以下を有意差ありとした。

(結果)

3群間の年齢、性、CYP2C19遺伝子多型、クラリスロマイシン耐性菌の割合などに差はなかった。除菌率はAPT分析でA群83.3% (25/30)、B群77.4% (24/31)、C群90.3% (28/31)。PP分析でA群83.3% (25/30)、B群80.0% (24/30)、C群90.0% (27/30)となり3群間に有意差はなかった。CYP2C19遺伝子多型からみた除菌率は、代謝の速い extensive metabolizer (EM) は85.8% (65/75)、酵素が欠損した poor metabolizer (PM) は76.9% (10/13)となり、有意差は認められなかった。

副作用は14.2% (13/92)に認められ、下痢や軟便が多かったが、いずれも軽度であり重篤なものはなかった。CYP2C19遺伝子多型による副作用の発現率にも有意差は認められなかった。

(考察)

HP除菌治療におけるPPIの役割には、直接的な抗菌作用に加え胃酸分泌抑制による抗菌剤の胃内安定化などの間接的作用が考えられている。したがって、PPIの効果を確実にするために除菌治療には常用量の2倍の高用量を使用することが多い。新しいPPIであるラベプラゾールは、代謝酵素CYP2C19への依存性は最も小さく、薬剤効果が安定しているのが特徴である。今回の検討では、ラベプラゾール常用量の10mgは、20mg, 40mgと同等の高い除菌率を示し、その有効性が明らかとなった。また、CYP2C19遺伝子多型からみた除菌率でも、EMとPMの間に差は認められなかった。主にCYP2C19で代謝される従来のPPIの場合は、遺伝子多型の影響を受け、人によって酸分泌抑制効果にバラつきが生じるので、安定した酸分泌抑制効果と除菌率を確保するには2倍以上の高用量を使用しなければならなかった。ラベプラゾールを使用した三剤療法は、CYP2C19遺伝子多型の影響が少なく、常用量において十分な除菌率を示し有用性が高いことが確認された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 宮 崎 勝 己

副 査 教 授 小 池 隆 夫

副 査 教 授 浅 香 正 博

学 位 論 文 題 名

Efficacy of triple therapy with rabeprazole for *Helicobacter pylori* infection and CYP2C19 genetic polymorphism

(ラベプラゾールを含むヘリコバクターピロリ除菌療法の有用性と
CYP2C19 遺伝子多型)

Helicobacter pylori (以下*H. pylori*) 除菌治療におけるプロトンポンプ阻害剤 (以下PPI) の役割は、胃酸分泌抑制による抗菌剤の胃内安定化作用が考えられている。PPIによる酸分泌抑制に関しては、薬物代謝酵素チトクロームP450 (CYP) の遺伝子多型に影響されることがわかり、従来のPPIの多くは主にCYPのサブタイプであるCYP2C19によって代謝されるが、代謝の速い extensive metabolizer (EM) の場合、血中濃度が維持できずに十分な酸分泌抑制や除菌効果が得られない可能性がある。新しいPPIであるラベプラゾールは主に非酵素的な代謝を受けるため、現在臨床応用されているPPIの中ではCYP2C19への依存性は最も少ないとされている。本研究は、ラベプラゾールを含む3剤療法の*H. pylori* 除菌効果をCYP2C19遺伝子多型の面から検討した。

培養または組織鏡検にて*H. pylori* 陽性が確認された胃潰瘍患者102例 (男性75例、女性27例、平均年齢49.7才) を対象とした。対象をラベプラゾール10mg、20mg、40mgの3群に無作為に分け、アモキシシリンとクラリスロマイシンを加えた3剤療法で7日間除菌治療を行った。除菌治療終了6週後に尿素呼気試験、培養、組織鏡検にて除菌判定を行い、CYP2C19遺伝子多型はPCR法により測定した。3群間の年齢、性、CYP2C19遺伝子多型、クラリスロマイシン耐性菌の割合などに差はなかった。除菌率はall-patients-treated 分析でラベプラゾール10mg群83.3% (25/30)、20mg群77.4% (24/31)、40mg群90.3% (28/31)。per-protocol 分析では10mg群83.3% (25/30)、20mg群80.0% (24/30)、40mg群90.0% (27/30)となり3群間に有意差はなかった。CYP2C19遺伝子多型からみた除菌率は、代謝の速いEMは85.8% (65/75)、酵素が欠損したpoor

metabolizer (PM) は76.9% (10/13)となり、有意差は認められなかった。副作用は14.2% (13/92)に認められ、下痢や軟便が多かったが、いずれも軽度であり重篤なものはない。CYP2C19遺伝子多型による副作用の発現率にも有意差は認められなかった。

主にCYP2C19で代謝される従来のPPIの場合は、遺伝子多型の影響を受け、個人差による酸分泌抑制効果のばらつきが生じるので、安定した酸分泌抑制効果と除菌率を確保するには2倍以上の高用量を使用しなければならなかった。本研究においては、ラベプラゾールを使用した3剤療法は、CYP2C19遺伝子多型の影響が少ないこと、常用量において十分な除菌率を示すことが明らかになった。

公開発表にあたって、副査の小池教授から、CYP2C19遺伝子多型の人種差、除菌失敗の要因についての質問があった。これに対し申請者は、PMの割合が日本人では20%前後、欧米の白人では3~5%と人種差があること。また、除菌失敗の他の要因として薬剤コンプライアンスと抗菌剤とくにクラリスロマイシン耐性菌の問題があると回答した。副査の浅香教授からは、PPIの抗*H. pylori*作用、ラベプラゾールの酸分泌抑制力についての質問があった。これに対し申請者は、PPIの*H. pylori*に対するMICはかなり低いこと。また、24時間pHモニタリングや臨床試験のデータを紹介し、ラベプラゾールの酸分泌抑制力を従来のPPIと比較して回答した。次いで菅原助教授から、従来のPPIのCYP2C19遺伝子多型による除菌率の違いについての質問があった。これに対し申請者は、オメプラゾールを用いたとき、CYP2C19遺伝子多型により除菌率に差がでていた浜松医大の報告を紹介し回答した。最後に主査の宮崎教授からは、抗凝固剤服用者を除外した理由として薬物相互作用についてのコメントがあった後、タバコと*H. pylori*除菌についての質問があった。これに対し申請者は、タバコが胃酸分泌を促進し、胃粘膜血流を低下させ、除菌に不利に作用することを説明した。

本研究は、ラベプラゾールを使用した*H. pylori*除菌療法が、CYP2C19遺伝子多型の影響を受けず有用性が高いこと、また、CYPの遺伝子多型の研究が薬剤の用量調整、効果予測、相互作用など臨床上重要になることを明らかにした優れた臨床研究である。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと判定した。