2005 年度 臨床薬理研究振興財団賞学術奨励賞研究成果報告

遺伝子多型に基づく消化器疾患の治療法の検討

浜松医科大学 臨床研究管理センター

古 田 隆 久

1. はじめに

今回、臨床薬理研究振興財団賞をいただき、以下の研究を行ったためご報告申し上げます。

現在日本での *H. pylori* 感染の除菌治療は、抗生剤である clarithromycin (CAM) 400 mg～800 mg, amoxicillin (AMPC) 1,500 mg とプロトンポンプ阻害剤 (PPI) の倍量の分2の1週間投与というレジメが標準療法であり高い除菌率が報告された¹⁾。しかし、除菌失敗例は存在し、近年その除菌率は低下してきている。そのため、除菌失敗の要因を明らかにして治療の個別化、いわゆるテーラーメイド医療を行うことが有用である。今回、これまでの検討から除菌の成否に関わる因子が明らかにされてきたため、上部消化器疾患の多くに関わる *H. pylori* の除菌療法においてテーラーメイドの治療を行い、標準療法と比較検討した。

2. *H. pylori* の除菌成否に関わる因子について

標準治療である3剤PPI/AMPC/CAM療法の除菌の成否に関わる主な因子に、*H. pylori* のCAM耐性とPPIの代謝酵素のCYP2C19の遺伝子多型がある^{2,3)}。すなわち、*H. pylori* がCAM耐性であれば、治療の実質的内容はPPIとAMPCの2剤の分2投与であり高い除菌率は到底望めない。また、CYP2C19の遺伝子多型は、代謝の速いrapid metabolizer (RM)、中間型のintermediate metabolizer (IM)、代謝の遅いpoor metabolizer (PM)に分かれるが、RMではPPIによる胃酸分泌抑制が不十分となり、抗生剤が胃内で胃酸によって壊れやすく除菌成功率が低くなる。

3. テーラーメイド治療に向けてのCAM耐性検出方法とCYP2C19遺伝子多型に応じたPPIの至適投与方法の確立

H. pylori の除菌成否に関わる因子が明らかになりそれを事前に検査してから治療することは初期治療からの除菌率の向上に寄与すると考えられる。

CAM耐性の検査方法は、培養法による感受性試験があるが1～2週間の期間が必要である。*H. pylori* のCAM耐性は23S rRNAのA2142C, A2142G, A2143G, T2183C等の点突然変異によることが知られているが、本邦ではほとんどがA2143Gであり、次がA2142Gで、それ以外は極めてまれである。これらはPCR-RFLPの他に、インベーター法、ASP-PCR法による検出が可能である。A2142G, A2143G変異株のMICを検討すると、この検査で変異がある場合には耐性菌であると判定してよい (Fig. 1)。遺伝子検査によるCAM検出方法は、培養法よりもはるかに短時間で検査可能であり臨床的有用性は極めて高いと考えられる⁴⁾。

PPIには用量の異なる製剤があり、CYP2C19の多型に応じた用量設定が可能である。CAM感受性菌の場合はlansoprazole (LPZ) 60mg分2, AMPC 1.5g分3, CAM 0.6g分3にてIMで高い除菌率が達成されたが²⁾、そのIMにおいてLPZ 30mgを1日2回投与すると24時間平均胃内pHは5であった (Table 1)。このpHを達成するためのLPZの用量・投与方法をCYP2C19の多型別に検討すると、RMではLPZ 30mgの3回投与が必要であった。IMではLPZ 15mgの3回投与のほうが若干LPZ 30mg 2回投与よりもpHが高いのでLPZ 15mgの3回投与でもよいと考えられた。PMではLPZ 30mgの1回投与でもpH 5以上となるが、LPZ 15mgの2回ではpHは6となるので、PMではLPZ 15mgの2回投与が効率的で

あると考えられた⁵⁾。

H. pylori の CAM 耐性は本邦では 15~30% で認められ、決して無視できない頻度となってきた。CAM 耐性菌に対する現行の治療法での成績は非常に低く、*H. pylori* の CAM 耐性の有無は除菌の成否に大きく影響する^{2,3)}。一方、CYP2C19 の PM では AMPC の 500 mg 1 日 4 回と omeprazole (OPZ) 20 mg の 1 回投与で CAM 耐性にかかわらず除菌が成功する⁶⁾。CYP2C19 の PM で OPZ 20 mg を 1 週間内服した際の 24 時間平均胃内 pH は 5.8 程度であり⁷⁾、この pH を達成するための LPZ の用量・投与方法を CYP2C19 の多型別に検討すると、RM では LPZ 30 mg の 4 回投

与が必要であった。IM では LPZ 15 mg の 4 回投与がほぼ 5.8 を達成できた (Table 1)。PM では LPZ 15 mg の 2 回で pH は 6 となるので、PM では LPZ 15 mg の 2 回投与で十分であろう⁵⁾。そして、抗生剤は AMPC を用いるが AMPC の薬物動態や抗生物質後効果 (postantibiotic effect : PAE) がほとんどないことを考慮して 500 mg の 1 日 4 回投与を 2 週間行うことが必要である。

4. テーラーメイドの除菌療法

H. pylori の除菌が臨床上有用性が高いと考えられた症例に対して、まず、*H. pylori* が CAM 耐性か感受性かで振り分ける。CAM 感受性菌に対しては、抗生剤は CAM と AMPC の 1 日 3 回投与を行い、PPI の用量は CYP2C19 の多型に応じて Table 1 で示した用量・投与方法とする。CAM 耐性菌に関しては、metronidazole に変更する方法が考えられ良好な除菌率が報告されているが⁸⁾、われわれは、前述の理論に則り、AMPC が *H. pylori* に対して感受性であるかぎり、AMPC が十分に抗菌作用を発揮できる薬の投与計画を立てれば除菌可能であるわけであり、AMPC 2.0 g の 4 分割投与を行い、PPI の投与方法も CYP2C19 の多型に応じた投与方法を用いることとした。

今回の study の対象患者の flow を Fig. 2 に示す。テーラーメイド群の除菌率は全体として 90% を超え、一方、標準療法群では 70% 程度であり、個別化療法群での除菌率が有意に高まっている (Fig. 2)。除菌率を CYP2C19 の多型別、CAM 耐性別に検討すると、標準療法群で除菌率の低かった RM での除菌率

Fig. 1 インベーター法による CAM 耐性遺伝子の検出と CAM への MIC の検討 (文献 4 より、一部改変)

Table 1 種々の lansoprazole 投与時の CYP2C19 多型別の 24 時間胃内 pH

	RM n=6	IM n=9	PM n=5
Placebo	1.9 (0.9-2.6)	1.8 (1.3-2.5)	1.5 (1.4-2.8)
OPZ 20 mg oid	4.1 (3.6-4.4)	5.5 (4.3-6.8)	5.8 (5.1-6.7)
LPZ 30 mg bid	4.5 (3.8-5.3)	5.0 (3.9-6.0)	6.2 (4.7-7.0)
LPZ 15 mg bid	3.8 (3.8-4.1)	4.84 (3.4-5.0)	6.0 (5.0-6.1)
LPZ 15 mg tid	4.0 (3.8-4.1)	5.1 (3.3-6.4)	6.0 (5.0-6.2)
LPZ 15 mg qid	4.3 (3.7-5.2)	5.8 (4.2-6.6)	6.0 (5.7-6.4)
LPZ 30 mg oid	4.4 (3.6-4.8)	4.8 (4.4-5.8)	5.3 (5.0-6.4)
LPZ 30 mg tid	5.0 (4.2-6.1)	5.3 (4.3-6.1)	ND
LPZ 30 mg qid	6.9 (5.0-8.6)	ND	ND

太字の pH は目標とする pH を達成したと考えられたもの。(文献 5 より、一部改変)

LPZ=lansoprazole, OPZ=omeprazole, RM=rapid metabolizer

IM=intermediate metabolizer, PM=poor metabolizer, ND=not done

Fig. 2 *H. pylori* の陽性患者の標準療法および個別化療法での治療方法

個別化療法群はまず CAM の耐性の有無で分類し、CAM 感受性菌の場合は CAM を使用し、耐性の場合は AMPC の 1 日 4 回投与を 2 週間行う。PPI の用量、投与方法は CYP2C19 多型に応じて決定される。除菌率は個別化療法群が有意に標準療法群より高かった。(文献 5 より、一部改変)

の向上が目立ち、とくに RM で CAM 耐性菌患者での除菌率の改善が目覚ましかった (Fig. 3)。

経済性についてであるが、テーラーメイドの治療群では高い除菌率により患者の満足度も高いと考えられるが検査費用がかかる。一方、標準療法群では、除菌失敗例が多く、再除菌費用、再検査費用等がかさんでくる。この治療戦略の医療経済上の有用性は、検査費用がどの程度に設定されるかにかかってくると考えられる。

5. おわりに

テーラーメイド医療は、患者個々に応じて最適な治療計画を立てることで、医学研究の最重要分野の 1 つであり、日本臨床薬理学会の重要なテーマであるとも考えられます。今回 *H. pylori* の除菌療法を題材に、臨床薬理研究振興財団のご支援により、テーラーメイド医療の有用性を示すことができました。今後、遺伝

子多型に基づく個別化療法が、本学会を中心にさらに発展し、無駄のない効果的な治療法が多く分野で施行されていくようになることを祈念いたします。

(本研究の一部は Clinical Pharmacology & Therapeutics 誌に掲載された⁵⁾。)

文 献

- Asaka M, Sugiyama T, Kato M, et al. A multicenter, double-blind study on triple therapy with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in Japanese peptic ulcer patients. *Helicobacter* 2001; **6**(3): 254-61.
- Furuta T, Shirai N, Takashima M, et al. Effect of genotypic differences in CYP2C19 on cure rates for *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with a proton pump inhibitor, amoxicillin, and clarithromycin. *Clin Pharmacol Ther* 2001; **69**(3): 158-68.
- Murakami K, Sato R, Okimoto T, et al. Eradication rates of

Fig. 3 標準療法、個別化療法群での除菌率と CAM 耐性、CYP2C19 遺伝子多型の関与

A : CYP2C19 の多型別の *H. pylori* の除菌療法, B : CAM 感受性菌における除菌率, C : CAM 耐性菌での除菌率. 標準療法では, CYP2C19 多型による *H. pylori* 除菌率の違いがみられるが, 個別化療法群ではそうした違いは認められない. CAM 耐性菌かつ CYP2C19 が RM では, 標準療法では除菌がほとんど期待できないが, 個別化療法群では高い除菌率を達成している.

(文献 5 より, 一部改変)

clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* using either rabeprazole or lansoprazole plus amoxicillin and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 ; **16**(11) : 1933-8.

- 4) Furuta T, Sagehashi Y, Shirai N, et al. Influences of CYP2C19 polymorphism and *Helicobacter* genotype determined from gastric tissue samples on response to triple therapy for *H. pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005 ; **3** : 564-73.
- 5) Furuta T, Shirai N, Kodaira M, et al. Pharmacogenomics-based tailored versus standard therapeutic regimen for eradication of *H. pylori*. *Clin Pharmacol Ther* 2007 ; **81**(4) : 521-8.
- 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**(12) : 1027-30.

- 7) Shirai N, Furuta T, Moriyama Y, et al. Effects of CYP2C19 genotypic differences in the metabolism of omeprazole and rabeprazole on intragastric pH. *Aliment Pharmacol Ther* 2001 ; **15**(12) : 1929-37.
- 8) Murakami K, Sato R, Okimoto T, et al. Efficacy of triple therapy comprising rabeprazole, amoxicillin and metronidazole for second-line *Helicobacter pylori* eradication in Japan, and the influence of metronidazole resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 ; **17**(1) : 119-23.