

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K16012

研究課題名（和文）プロトンポンプ阻害剤とCYP2C19遺伝子の腎不全患者に与える影響

研究課題名（英文）Association between PPI and CYP2C19 in patients with renal failure

研究代表者

中島 章雄（Nakashima, Akio）

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：20624688

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：プロトンポンプ阻害剤は広く使用されている薬剤であり広く使用されている。CYP2C19はプロトンポンプ阻害剤の代謝に関与する遺伝子多型であり、多型によりプロトンポンプ阻害剤の代謝が異なり血中濃度に影響することが知られている。本研究の目的はCYP2C19遺伝子の腎不全患者に与える影響について明らかにすることにある。血液透析患者の前向きコホート研究を基に解析を行い、プロトンポンプ阻害剤の使用は腎不全患者の全死亡、感染症の発症、骨折に有意に関与することを見出した。いずれのアウトカムも非内服群に比べて高率であった。またこれらの影響がCYP2C19の3群に分けた遺伝子多型により異なる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究ではプロトンポンプ阻害剤による腎不全患者への影響が明らかになった。プロトンポンプ阻害剤の使用により全死亡へのリスクが明示された。またその影響がプロトンポンプ阻害剤の代謝に関与するCYP2C19遺伝子多型により異なる可能性が示唆された。以前よりCYP2C19の遺伝子多型によりプロトンポンプ阻害剤の代謝が異なり血中濃度に影響することが知られているが、全死亡を始めとする副作用に関する報告は少ない。今後、プロトンポンプ阻害剤を使用する際にはCYP2C19などの遺伝子を調べることで、より患者の状態に即した治療を行える可能性があり遺伝子診断を基にした個別化医療への実現につながる可能性がみられた。

研究成果の概要（英文）：Proton pump inhibitors are widely used for gastric acid inhibitors and are also used in patients with renal failure including dialysis. CYP2C19 is a gene polymorphism involved in the metabolism of proton pump inhibitors. It is known that the metabolism of proton pump inhibitors differs depending on the polymorphism mainly of CYP2C19 and affects the blood concentration and influences biological functions. The purpose of this study is to clarify the effect of the CYP2C19 gene polymorphism among patients with renal failure including dialysis. Based on our prospective cohort study of hemodialysis patients, we found that the use of proton pump inhibitors was significantly involved in all-cause mortality, infection development, and fractures in patients with renal failure. Both outcomes were higher than those in the non-oral group. It was also suggested that these effects may differ depending on the gene polymorphisms divided into the three groups of CYP2C19.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：血液透析 プロトンポンプ阻害剤 遺伝子多型

1. 研究開始当初の背景

腎不全患者の生命予後は各種介入にも関わらず依然として厳しく、その対策は医療者にとって急務である。プロトンポンプ阻害剤 (Proton pump inhibitor: PPI)は全世界で広く普及している胃酸分泌抑制剤であり、PPI の使用により胃潰瘍・十二指腸潰瘍などの消化器疾患の治療が容易となった。一方で PPI の長期投与に伴う各種副作用が近年報告されおり、漫然とした長期投与に対して警鐘がなされている。PPI による弊害として骨折、誤嚥性肺炎、認知症の発症などが報告されている。申請者らの調査では約 50%の血液透析患者が PPI を内服している。しかしながら PPI の内服による各種弊害を、腎不全患者を対象として調査した報告は少ない。

本邦で使用可能な PPI は 5 種類あり肝臓における CYP2C19 を介して薬理作用を発揮する。CYP2C19 には遺伝子多型が存在し多型により薬剤の代謝速度が異なる。遺伝子多型には Rapid metabolizer (RM), Intermediate metabolizer (IM), Poor metabolizer (PM) の 3 種類が存在し、この順で代謝速度が弱まっていく。すなわち、RM type は PM type と比較して代謝速度が速いことから、生体内における薬理作用が発揮しやすい。そこで、申請者は PPI 投与に伴う長期的な副作用が CYP2C19 の遺伝子多型で異なり、生命予後や心血管疾患の発症に関与するのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は PPI が保存期腎不全患者の腎予後および透析患者の生命予後、心血管疾患に与える影響を明らかにすることにある。さらに CYP2C19 の遺伝子多型によりその影響が異なるか調査することにある。PPI が腎不全患者の生命予後に関与する機序として、申請者は貧血と骨・ミネラル代謝への影響を想定している。PPI は強力な酸分泌抑制作用を有しているため、小腸での鉄吸収を抑える可能性を指摘されている。また造血に関与するビタミン B12 の吸収も PPI が抑制するとの報告もなされている。腎不全患者においても貧血は予後規定因子の一つであり、PPI が貧血を増悪している可能性を想定している。また PPI により Ca 吸収が抑制される可能性も指摘されており、PPI の内服群で副甲状腺ホルモンが高値であったという先行研究もなされている。また申請者らは 100 名の透析患者においてリン濃度に関与するホルモン、Fibroblast growth factor -23 (FGF-23)を測定し、PPI 内服群で高値であることを既に見出している。FGF-23 は透析患者の予後に関与する因子として近年着目を浴びており、PPI が骨・ミネラル代謝に影響を与えている可能性がある。

3. 研究の方法

申請者らは 2012 年より血液透析患者 1350 名および保存期腎不全患者 450 名を対象とした遺伝子解析前向きコホート研究を行っている。現在、血液透析患者コホートは 4 年目までの予後調査を終了しており、1350 名中、180 名の死亡、210 件の心血管疾患の発症を確認している（追跡率 95%）。

保存期腎不全患者コホートでは経年的な Cr の推移を始めとする腎予後アウトカムに調査を行っている。また上記の 2 つのコホートは登録時に参加者全員の抹消血 DNA および血清を採取しており冷凍保存している。

4. 研究成果

血液透析患者の前向きコホート研究を基に解析を行い、プロトンポンプ阻害剤の使用は腎不全患者の全死亡、感染症の発症、骨折に有意に関与することを見出した。いずれのアウトカムも非内服群に比べて高率であった。またこれらの影響が CYP2C19 の 3 群に分けた遺伝子多型により異なる可能性が示唆された。現在同研究結果を論文投稿中である。本研究成果を基に全死亡に関与する影響、貧血への影響を解析しており、PPI とビタミン B12 との関連性を調査している。また血液透析患者を対象とした DOPPS 研究において申請者が提案した PPI と貧血とのテーマが採択され、同解析も行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nakashima Akio, Ichida Kimiyoshi, Ohkido Ichiro, Yokoyama Keitaro, Matsuo Hirotaka, Ohashi Yuki, Takada Tappei, Nakayama Akiyoshi, Suzuki Hiroshi, Shinomiya Nariyoshi, Urashima Mitsuyoshi, Yokoo Takashi	4. 巻 16
2. 論文標題 Dysfunctional ABCG2 gene polymorphisms are associated with serum uric acid levels and all-cause mortality in hemodialysis patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Cell	6. 最初と最後の頁 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13577-020-00342-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakashima A, Yokoyama K, Kawanami D, Urashima M, Utsunomiya K, Yokoo T.	4. 巻 8(!)
2. 論文標題 Association between resistin and fibroblast growth factor 23 in patients with type 2 diabetes mellitus	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 13999
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-32432-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Arihiro S, Nakashima A, Matsuoka M, Suto S, Uchiyama K, Kato T, Mitobe J, Komoike N, Itagaki M, Miyakawa Y, Koido S, Hokari A, Saruta M, Tajiri H, Matsuura T, Urashima M	4. 巻 25(6)
2. 論文標題 Randomized Trial of Vitamin D Supplementation to Prevent Seasonal Influenza and Upper Respiratory Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Inflamm Bowel Dis	6. 最初と最後の頁 1088-1095
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ibd/izy346	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Akio Nakashima Ichiro Ohkido Keitaro Yokoyama Mitsuyoshi Urashima Takashi Yokoo Division of Nephrology and Hypertension, Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine, Tokyo Japan Division of Molecular Epidemiology, Jikei University School of Medicine, Tokyo Japan
2. 発表標題 Soluble Klotho modifies the mortality risk associated with hypomagnesemia in patients with hemodialysis
3. 学会等名 アメリカ腎臓学会(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島章雄 ¹ 大城戸一郎 ¹ 横山啓太郎 ¹ 浦島充佳 ² 横尾隆 ¹ 1.東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 2.東京慈恵会医科大学 分子疫学研究部
2. 発表標題 慢性腎不全患者における Soluble Klothoの影響について
3. 学会等名 日本透析医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akio Nakashima Ichiro Ohkido Keitaro Yokoyama Mitsuyoshi Urashima Takashi Yokoo
2. 発表標題 Akio Nakashima Ichiro Ohkido Keitaro Yokoyama Mitsuyoshi Urashima Takashi Yokoo
3. 学会等名 アメリカ腎臓学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河原崎宏雄、中島章雄、古庄正英、中田健、清水さやか
2. 発表標題 血液透析患者に対するPPI処方の意識調査
3. 学会等名 日本腎臓学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中島章雄 大城戸一郎 横山啓太郎 浦島充佳 横尾隆
2. 発表標題 血液透析患者におけるプロトンポンプ阻害剤が与える影響についての検討
3. 学会等名 日本透析医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中島章雄 横山啓太郎
2. 発表標題 FGF23と糖代謝のクロストーク
3. 学会等名 日本透析医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中島章雄 大城戸一郎 横山啓太郎 浦島充佳 横尾隆
2. 発表標題 血液透析患者におけるシナカルセトが骨折に与える影響についての検討
3. 学会等名 日本透析医学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------