



Relationship between the plasma fentanyl and serum 4 β -hydroxycholesterol based on CYP3A5 genotype and gender in patients with cancer pain

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2017-01-28 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 石田, 卓矢 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3134

博士(医学) 石田 卓矢

論文題目

Relationship between the plasma fentanyl and serum 4 β -hydroxycholesterol based on CYP3A5 genotype and gender in patients with cancer pain

(がん性疼痛患者におけるCYP3A5 遺伝子型および性差に基づく血中フェンタニル濃度と4 β -水酸化コレステロール濃度との関係)

論文の内容の要旨

[はじめに]

フェンタニル貼付剤はがん性疼痛の緩和に用いられるが、鎮痛効果や有害作用の発現には大きな個体間差が存在する。その個体間差にはフェンタニルの血中動態が関連していると報告されており、フェンタニルの血中動態を予測するための指標が求められている。その一つとして、CYP3A5 の遺伝子型が報告されているが、その遺伝子型のみではフェンタニルの血中動態を十分には説明できていない。フェンタニルは生体内において、チトクロム P450(CYP)3A4/5 により代謝され、不活性体で、排泄体であるノルフェンタニルに変換される。このため、フェンタニルの血中動態の予測において CYP3A5 の遺伝子型のみでは不十分であり、CYP3A 全体の活性を考慮する必要がある。

そこで本研究では、CYP3A4/5 の代謝活性を反映する内因性バイオマーカーである 4 β -水酸化コレステロール(4 β -OHC)に着目した。4 β -OHC は生体内において CYP3A4/5 によってコレステロールから生成され、男性と比較して女性において血中濃度が高いことが報告されている。これまでがん患者におけるフェンタニルと 4 β -OHC の血中濃度との関係については報告がない。そこで本研究の目的を、フェンタニルおよび 4 β -OHC の血中濃度を与える CYP3A5*3 遺伝子型および性別の影響を検討し、さらにフェンタニルと 4 β -OHC の血中濃度との関係を評価することとした。

[患者ならびに方法]

対象は浜松医科大学医学部附属病院において、がん性疼痛に対してフェンタニル貼付剤による緩和治療を行った 33 名の患者とした。フェンタニル貼付剤を開始して 8 日以上経過した時点での血漿中のフェンタニル濃度、ノルフェンタニル濃度および血清中の 4 β -OHC 濃度を測定した。それらの濃度測定には LC-MS/MS 法を用いた。また、CYP3A5*3 の遺伝子型は PCR-RFLP 法により判定した。

本研究のヒトを対象とした臨床研究は、浜松医科大学のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。本研究のヒトを対象としたすべての試験は、ヘルシンキ宣言(世界医学会)の精神を遵守し実施した。被験者には、本研究について口頭および文書で説明した後、自由意思に基づく参加への同意を文書で得た。

[結果]

フェンタニルの血中動態に及ぼす CYP3A5 遺伝子型の影響を検討したところ、

CYP3A5*1 保有群と比較して*3/*3 群では、血中のフェンタニル濃度は有意に高く($P = 0.045$)、また、フェンタニル代謝比は低値を示した($P = 0.049$)。一方、CYP3A5*3/*3 群では、血中の 4 β -OHC 濃度および総コレステロール濃度に対する 4 β -OHC 濃度の比(4 β -OHC 濃度比)は、有意に低値を示した($P = 0.031$ 、 $P = 0.001$)。血中フェンタニル濃度に対する性別の影響を評価したところ、男性と比較して女性では、血中のフェンタニル濃度が高い傾向にあったが($P = 0.051$)、性別はフェンタニル代謝比には影響を及ぼさなかった($P = 0.31$)。一方、女性では、血中の 4 β -OHC 濃度は有意に高かったが($P = 0.028$)、性別は 4 β -OHC 濃度比には影響を及ぼさなかった($P = 0.832$)。重回帰分析により、CYP3A5*3 遺伝子型($\beta = 0.48$ 、 $P < 0.01$)および性別($\beta = 0.36$ 、 $P < 0.05$)が血中のフェンタニル濃度に影響を及ぼすこと、また、その影響度は CYP3A5 遺伝子型がより大きいことが示された。

血中のフェンタニル濃度と 4 β -OHC 濃度との間に相関関係は認められなかった($P = 0.18$ 、 $R^2 = 0.06$)ものの、フェンタニル代謝比と 4 β -OHC 濃度比とは弱い相関関係を示した($P = 0.04$ 、 $R^2 = 0.14$)。

[考察]

CYP3A5*3/*3 を有するがん患者では、代謝低下により血中のフェンタニル濃度が高値を示すことが明らかとなった。また、がん患者において血中の 4 β -OHC 濃度は、CYP3A5 の遺伝子変異に基づく CYP3A4/5 の代謝能の低下を反映することが示された。

CYP3A4/5 の代謝活性を反映するとされる血中の 4 β -OHC 濃度は、女性において高値を示したが、この結果はフェンタニル代謝比において性差が見られなかった点とは一致しなかった。一方、4 β -OHC 濃度比においては性別の影響はみられず、がん患者では 4 β -OHC 濃度比が CYP3A4/5 の代謝能を反映する可能性が示された。

血中のフェンタニル濃度と 4 β -OHC 濃度の間には相関関係は見られなかったため、フェンタニル濃度を 4 β -OHC 濃度のみで予測することは困難であると考えられた。一方、フェンタニル代謝比と 4 β -OHC 濃度比の間には、弱いながらも相関関係が認められ、がん患者においては 4 β -OHC 濃度比が CYP3A の代謝能を評価する内因性バイオマーカーとして適している可能性が示された。

[結論]

血中のフェンタニル濃度は 4 β -OHC 濃度を用いて予測することは困難であった。一方、フェンタニルの代謝は 4 β -OHC 濃度比を用いて説明可能であった。