



## Relationships between oxycodone pharmacokinetics, central symptoms, and serum interleukin-6 in cachectic cancer patients

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2018-05-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 佐藤, 聖 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/3350">http://hdl.handle.net/10271/3350</a>

博士(医学) 佐藤 聖

論文題目

Relationships between oxycodone pharmacokinetics, central symptoms, and serum interleukin-6 in cachectic cancer patients

(がん悪液質患者におけるオキシコドンの薬物動態、中枢症状および血清インターロイキン-6 の関係)

論文の内容の要旨

[はじめに]

オキシコドンはがん性疼痛に対する標準的治療薬として頻用されているが、その臨床効果には大きな個人差が存在する。オキシコドンは肝臓のチトクロム P450(CYP)3A および 2D6 により、それぞれ、ノルオキシコドンおよびオキシモルフォンに代謝される。これまでにそれら CYP の遺伝情報だけでは、オキシコドンの血中動態や臨床効果の個人差を十分に説明できていない。

実臨床において、オキシコドンを服用している患者の多くは、恒常的に続く炎症状態であるがん悪液質の病態を有している。近年、炎症が基礎にある疾患では、肝臓における CYP の発現量の低下が認められており、この原因としてインターロイキン(IL)-6 をはじめとする炎症性サイトカインの関与が報告されている。しかしながら、がん患者におけるオキシコドンの血中動態および臨床効果と炎症性サイトカインとの関係についての報告はない。また、悪液質の病態自体が中枢症状の原因となることや炎症性サイトカインは薬物の血液脳関門の透過性を変化させることが報告されており、オキシコドンやその代謝物の中枢への移行を高めることにより、中枢症状の発現に関与している可能性が考えられる。そこで本研究では、がん患者を対象に悪液質の進行度とそれに関連する炎症性サイトカインの分泌量に基づきオキシコドンの血中動態および中枢症状の発現を評価した。

[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オキシコドン徐放錠による治療を行った 47 名の患者とした。がん悪液質の進行度は、Fearon らの国際基準を用い、前悪液質、悪液質および不応性悪液質に分類した。オキシコドン徐放錠を開始して 4 日以上経過した時点での血中のオキシコドン、ノルオキシコドン、オキシモルフォンおよびノルオキシモルフォン濃度を LC-MS/MS 法を用いて測定した。また、血清中の IL-6、腫瘍壊死因子(TNF)- $\alpha$  および IL-1 $\beta$  濃度を ELISA 法により測定した。中枢症状として、うつ、傾眠およびせん妄の発現の有無を評価し、その観察期間を 1 週間とした。

本研究のヒトを対象とした臨床研究は、浜松医科大学の医の倫理委員会およびヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理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]

オキシコドンの血中動態に及ぼすがん悪液質の進行度の影響を検討したところ、前悪液質群と比較して悪液質群および不応性悪液質群では、血中オキシコドン濃度は有意に高く( $P = 0.042$ ,  $P = 0.009$ )、また、血中濃度比(ノルオキシコドン/オキシコドン)は低値を示した( $P = 0.042$ ,  $P = 0.063$ )。一方、血中濃度比(オキシモルフォン/オキシコドン)には、がん悪液質の進行度の影響は認められなかった。炎症性サイトカイン濃度に及ぼすがん悪液質の進行度の影響を評価したところ、前悪液質群と比較して悪液質群および不応性悪液質群では、血中の IL-6 濃度は有意に高かったが( $P = 0.003$ ,  $P < 0.001$ )、TNF- $\alpha$  濃度および IL-1 $\beta$  濃度に変化は認められなかった。血中 IL-6 濃度は血中オキシコドン濃度と正の相関を示し( $P = 0.002$ ,  $r = 0.493$ )、血中濃度比(ノルオキシコドン/オキシコドン)と負の相関を示した( $P = 0.015$ ,  $r = -0.352$ )。中枢症状の発現率については、不応性悪液質群において高いものの( $P = 0.008$ , オッズ比, 8.86)、オキシコドンとその代謝物の血中濃度との関係は認められなかった。また、中枢症状を発現した患者では、血中 IL-6 濃度が有意に高値を示した( $P = 0.004$ )。

#### [考察]

がん悪液質の進行によりオキシコドンの血中濃度上昇と CYP3A 経路の代謝物との血中濃度比が低下したことから、がん悪液質の病態時には、CYP3A 経路の代謝低下により血中のオキシコドン濃度が上昇した可能性が示された。また、血中 IL-6 濃度は血中オキシコドン濃度と正の相関、CYP3A 経路の代謝物との血中濃度比と負の相関を示したことから、がん悪液質の病態時における CYP3A 経路の代謝低下に血中 IL-6 が関与していることが示唆された。がん悪液質の進行により、中枢症状の発現率は上昇したものの、オキシコドンとその代謝物の血中濃度との関係が認められなかったことから、がん悪液質の病態時におけるオキシコドンの血中濃度上昇が直接的には中枢症状の発現に関与していないと考えられる。しかしながら、中枢症状を発現した患者において血中 IL-6 が高値を示したことから、IL-6 がオキシコドンとその代謝物の中枢への移行を高めた可能性、あるいは IL-6 が直接的に中枢症状の発現に影響した可能性が考えられる。

#### [結論]

がん悪液質の病態時において、IL-6 の血中濃度上昇が確認され、CYP3A 経路の代謝低下に伴うオキシコドンの濃度上昇が確認された。さらに中枢症状の発現には、悪液質の病態とともに血中 IL-6 濃度との関係が示された。