

# Associations of plasma aprepitant and its N-dealkylated metabolite with cachexia status and clinical responses in head and neck cancer patients

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2024-03-25 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鈴木, 祐介 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/0002000117">http://hdl.handle.net/10271/0002000117</a>

博士（医学） 鈴木 祐介

論文題目

Associations of plasma aprepitant and its N-dealkylated metabolite with cachexia status and clinical responses in head and neck cancer patients

（頭頸部がん患者における血漿中アプレピタント及びその N-脱アルキル化代謝物と悪液質の進行及び臨床効果との関連性）

論文の内容の要旨

[はじめに]

ニューロキニン-1 (NK1) 受容体の拮抗薬であるアプレピタントは、化学療法誘発性の悪心及び嘔吐の予防に用いられる。アプレピタントは主にチトクローム P450 (CYP) 3A4 を介し、NK1 に高い親和性を有する N-脱アルキル化アプレピタント (ND-AP) に代謝される。近年、がん患者において血漿 ND-AP 濃度に大きな変動があることが報告されている。しかし、アプレピタントの制吐効果における個人差要因については未だに明らかとなっておらず、特に血漿 ND-AP 濃度による制吐効果への影響は明らかとなっていない。

進行がん患者では、がん由来の炎症や栄養障害により低アルブミン血症になる傾向がある。特に頭頸部がん患者では、咽頭のがん進行や口腔粘膜への放射線照射によって引き起こされる食事摂取不良により、さらなる血清アルブミンの減少を誘発する可能性がある。がん悪液質は進行がん患者の多くに見られ、全身性の炎症が観察される。がん悪液質による炎症状態が CYP 活性を低下させることが報告されているが、悪液質の進行と血漿中アプレピタントまたは ND-AP 濃度との関係は評価されていない。

そこで本研究では、血清アルブミン濃度、悪液質の進行度及びアプレピタントによる制吐効果と血漿中アプレピタント及び ND-AP 濃度との関係を明らかにすることを目的とした。

[患者ならびに方法]

本研究は、浜松医科大学医学部附属病院において、シスプラチンベースの化学療法を受け、初日に 125 mg、2、3 日目に 80 mg のアプレピタントを経口内服する頭頸部がん患者 53 人を対象とした。アプレピタント最終内服から 24 時間後の血漿中の総及び遊離体アプレピタント濃度、総及び遊離体 ND-AP 濃度を液体クロマトグラフ質量分析計 (LC-MS/MS) 法で測定した。アプレピタントによる制吐効果については、初日から 7 日目までの観察期間中の悪心、嘔吐の有無や食事量の変化等を調査票により確認した。また、化学療法初日に生じた悪心を急性期、2 日目以降に生じた悪心を遅発期と定義した。悪液質の進行の程度はグラスゴー予後スコア (GPS) を用いて、血清アルブミン濃度と血清 C 反応性タンパク質の値から 0~2 の 3 段階で評価した。また悪液質の診断基準の 1 つでもある血漿中インターロイキン-6 (IL-6) 濃度は ELISA キットを用いて測定した。

本研究は、浜松医科大学臨床研究倫理委員会の承認を受け実施した（承認番

号：17-102)。本研究はすべて、ヘルシンキ宣言（世界医師会）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]

血清アルブミン濃度は血漿中総及び遊離体アプレピタント濃度と有意な負の相関を示した（Spearman の順位相関係数、それぞれ  $r_s = -0.493$ 、 $P = 0.002$  と  $r_s = -0.472$ 、 $P = 0.003$ ）。一方で、総及び遊離体 ND-AP 濃度とは相関しなかった。

悪液質が進行した GPS 1 または 2 の患者では、進行のない GPS 0 の患者に比べ、血漿中総及び遊離体アプレピタント濃度が有意に高値を示した（それぞれ  $P = 0.014$ 、 $P = 0.005$ ）。一方で、総及び遊離体 ND-AP 濃度は GPS 分類間で有意な差は認められなかった。さらに、GPS 1 または 2 の患者では、GPS 0 の患者に比べ、血漿中 IL-6 濃度は有意に高値を示し（ $P = 0.023$ ）、その中央値は 7.7 pg/mL であった。

観察期間中に悪心が生じなかった患者は 22 人であったが、急性期では 1 人に、遅発期では 30 人に悪心が生じていた。遅発性悪心の有無と血漿中総及び遊離体アプレピタント濃度や総 ND-AP 濃度との間に有意な相関関係は認められなかった。一方で、血漿中遊離型 ND-AP 濃度は、遅発性悪心が生じた患者に比べて、生じなかった患者で有意に高く（ $P = 0.017$ ）、受信者動作特性曲線分析からそのカットオフ値は 18.9 ng/mL であった。

#### [考察]

血清アルブミン濃度が低下すると血漿中アプレピタント濃度は上昇した。一方で血漿中 ND-AP 濃度とは関係しなかったことから、アルブミンの動態がアプレピタントの腸管吸収やクリアランスに間接的に関連していると考えられた。悪液質が進行したがん患者では進行していない患者に比べて、血漿中総及び遊離アプレピタント濃度が高かったことから、がん悪液質の進行が CYP 活性、特に CYP3A4 の活性の低下を介して、血漿中アプレピタント濃度を増加させることが示唆された。また、悪液質が進行したがん患者は、血漿 IL-6 濃度が進行していない患者に比べて有意に高く、成人における悪液質の診断基準も満たしていた。また IL-6 による CYP3A4 活性の IC<sub>50</sub> は 8.3 pg/mL と報告されており、本研究の患者群においても CYP3A4 活性が抑制されている可能性がある。アプレピタントの制吐効果は血漿中遊離体 ND-AP 濃度と関連していたが、血漿中アプレピタント濃度とは関連していなかった。経口アプレピタントの制吐効果は、血漿中の遊離体 ND-AP とその脳内移行の具合によって決定される可能性がある。

#### [結論]

血清アルブミン濃度が低く、悪液質が進行している頭頸部がん患者では、血漿中アプレピタント濃度が高かった。一方で制吐効果は血漿中アプレピタント濃度ではなく、血漿中遊離体 ND-AP 濃度と関連していることが示された。本研究は、化学療法における制吐療法の効果を予測し、制吐療法の個別化に貢献できると思われる。