



Impact of CYP genotype and inflammatory markers on the plasma concentrations of tramadol and its demethylated metabolites and drug tolerability in cancer patients

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2019-05-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 田中, 達也 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003545

博士 (医学) 田中 達也

論文題目

Impact of CYP genotype and inflammatory markers on the plasma concentrations of tramadol and its demethylated metabolites and drug tolerability in cancer patients

(がん患者におけるトラマドールおよびその脱メチル代謝物の血中濃度と薬物忍容性に及ぼす CYP 遺伝子型と炎症マーカーの影響)

論文の内容の要旨

[はじめに]

トラマドール (TRM) は、がん性疼痛患者に対して強オピオイド鎮痛薬の導入前に頻用されるが、その臨床効果には大きな個体間差が存在する。TRM は、オピオイド作用およびセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有する非麻薬性の中枢性鎮痛薬であり、肝臓のチトクロム P450 (CYP) 2D6 によりオピオイド $\mu 1$ 受容体親和性の高い *O*-脱メチルトラマドール (ODT) に代謝され、CYP2B6 および CYP3A4/5 により *N*-脱メチルトラマドール (NDT) に代謝される。さらに、ODT と NDT は *N,O*-脱ジメチルトラマドール (NODT) に代謝される。TRM の代謝に関与する CYP2D6、CYP2B6 および CYP3A5 の遺伝子多型は酵素活性を変動させることが認められており、術後疼痛患者において *CYP2D6**10/*10 保有群で TRM の使用量増加が報告されている。近年、がん患者においてインターロイキン (IL) -6 を含む炎症性サイトカインによる肝臓の CYP 発現量および活性の低下が報告されている。しかしながら、がん患者における TRM の血中動態および臨床効果と CYP 遺伝子型および炎症マーカーとの関係についての報告はない。そこで本研究では、がん患者における TRM およびその脱メチル代謝物の血中濃度と薬物忍容性に及ぼす CYP 遺伝子型と炎症マーカーの影響について評価した。

[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経口 TRM による治療を行った 70 名の患者とした。経口 TRM を開始して 4 日以上経過した朝の内服前における血中 TRM、ODT、NDT および NODT 濃度を LC-MS/MS 法を用いて測定した。また、*CYP2D6**2、*5、*10、*14、*CYP2B6**6 および *CYP3A5**3 遺伝子型は PCR-RFLP 法および long PCR 法により判定し、上記以外を *1 とした。*CYP2D6* については、*1/*1、*1/*2、*1/*5、*1/*10、*1/*14、*2/*2、*2/*5、*2/*10 および *2/*14 を normal metabolizer (NM) 群、*5/*10、*10/*10 および *10/*14 を intermediate metabolizer (IM) 群、*5/*5、*5/*14 および *14/*14 を poor metabolizer (PM) 群として分類した。また、血中 IL-6 濃度は ELISA 法により測定した。さらに、TRM 治療の 2 週間の継続可否と治療中断の理由を調査した。

本研究のヒトを対象とした臨床研究は、浜松医科大学の臨床研究倫理委員会

の承認を受け実施した。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]

TRM の血中動態に及ぼす CYP 遺伝子型の影響を評価したところ、CYP 遺伝子型は CYP2D6*2 (4.3%)、*5 (5.7%)、*10 (43.6%)、*14 (5.9%)、NM (64.3%)、IM (34.3%)、PM (1.4%)、CYP2B6*6 (22.9%) および CYP3A5*3 (72.9%) であり、CYP2D6 遺伝子型の血中 TRM 濃度への影響は認められなかったが、血中 ODT 濃度とその代謝比 (ODT/TRM) は、CYP2D6 IM+PM 群で NM 群より低かった ($P = 0.002$ 、 $P = 0.023$)。対照的に、血中 NDT 濃度とその代謝比 (NDT/TRM) は、CYP2D6 IM+PM 群で NM 群より高かった ($P = 0.001$ 、 $P = 0.001$)。また、CYP2B6 および CYP3A5 の遺伝子多型による TRM の血中動態への影響は認められなかった。

TRM の血中動態に及ぼす炎症マーカーの影響を評価したところ、血中 IL-6 濃度は、血中 TRM 濃度と正の相関 ($r_s = 0.284$ 、 $P = 0.018$)、血中 NODT 濃度と負の相関を示した ($r_s = -0.250$ 、 $P = 0.038$)。さらに、血中 IL-6 濃度は *N*-脱メチル化経路の代謝比 (NDT/TRM および NODT/ODT) と負の相関を示した ($r_s = -0.253$ 、 $P = 0.036$ および $r_s = -0.337$ 、 $P = 0.005$)。血中 CRP 濃度においても同様な傾向が認められた。

TRM の忍容性に関連する要因について評価したところ、70 名中 15 名が TRM の内服継続期間が 2 週間未満で、15 名中 11 名が強オピオイド鎮痛薬へと変更となった。TRM の投与量、血中 TRM 濃度および血中 ODT 濃度は、内服継続期間と関連は認められなかったが、TRM の内服継続期間 2 週間未満の患者群において、血中 IL-6 濃度が高値を示した ($P = 0.039$)。また、ROC 曲線より経口 TRM の 2 週間未満の治療中断における血中 IL-6 濃度のカットオフ値は 40.1 pg/mL (曲線下面積 0.680、95%信頼区間 0.524–0.835) であった。

[考察]

CYP2D6 IM+PM 群では NM 群と比較して、血中 ODT 濃度および *O*-脱メチル化経路の代謝比が低下し、血中 NDT 濃度および *N*-脱メチル化経路の代謝比が上昇した。従って、TRM の代謝における CYP2D6 の *O*-脱メチル化活性低下により、代償的に CYP2B6 と CYP3A の *N*-脱メチル化代謝経路の寄与率が増加する可能性が示された。

血中 IL-6 濃度は血中 TRM 濃度と正の相関を示し、血中 NODT 濃度と負の相関を示したことより、*N*-脱メチル化経路 (CYP2B6+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。

経口 TRM を 2 週間未満に治療中断した患者群において、中断後の強オピオイド鎮痛薬への変更と高い血中 IL-6 濃度を示したことより、高い血中 IL-6 濃度の

がん患者はより強い疼痛を有し、高用量の経口 TRM の導入を必要とする可能性が考えられた。

[結論]

CYP2D6 遺伝子型は、TRM 代謝経路の変化を介して ODT と NDT の血中濃度に影響したが、CYP2B6 と CYP3A5 遺伝子型は影響しなかった。血中 IL-6 濃度は、*N*-脱メチル化活性と TRM の忍容性に関係していた。文の内容の要旨