



Impact of cachexia and opioid analgesic co-treatment on pregabalin pharmacokinetics and central nervous system symptoms in cancer patients

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2020-04-07 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 吉川, 望美 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003700

博士（医学） 吉川 望美

論文題目

Impact of cachexia and opioid analgesic co-treatment on pregabalin pharmacokinetics and central nervous system symptoms in cancer patients

（がん患者におけるプレガバリンの薬物動態と中枢神経症状に対する悪液質とオピオイド鎮痛薬併用の影響）

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

プレガバリンはがん性疼痛の鎮痛補助薬として頻用されている。がん患者において、プレガバリン投与に伴う中枢神経症状（傾眠、めまい、せん妄等）の発現には個体差が存在する。プレガバリンは腎機能別に用量調節を行うことが規定されているが、中枢神経症状の発現に関しては腎機能との十分な関係が認められないことが報告されている。また、がん患者におけるプレガバリンとオピオイド鎮痛薬の併用療法は、良好な疼痛管理を可能にする一方で、中枢神経症状の発現率が高い。さらに、血漿中プレガバリン濃度と中枢神経症状との関係は明らかとなっていない。

プレガバリンとオピオイド鎮痛薬の併用療法を受けるがん患者の多くは進行がんに罹患しており、悪液質状態を呈する。がん悪液質の患者においては、C反応性タンパク質（CRP）が高値である他、アルブミン合成の低下や、炎症性サイトカインによる薬物の肝代謝・腎排泄の低下に伴う血漿中薬物濃度の上昇と、それらに関連した中枢神経症状を示すことが報告されている。しかしプレガバリンに関しては、血漿中濃度や中枢神経症状の発現に対する炎症状態およびがん悪液質の影響を評価した報告は存在しない。

そこで本研究では、がん性疼痛に対する鎮痛補助のためにプレガバリンを投与されたがん患者における中枢神経症状発現に影響する因子の探索を目的に、血漿中プレガバリン濃度、オピオイド鎮痛薬の併用、がん悪液質の進行度に着目して検討を行った。

〔患者ならびに方法〕

浜松医科大学医学部附属病院において、がん性疼痛に対しプレガバリンを経口投与された 68 名の患者を対象とした。投与開始後 1 週間以上経過した定常状態における血漿中プレガバリン濃度の測定には、申請者らが開発した超高速液体クロマトグラフ蛍光法（Yoshikawa N et al. *Ther Drug Monit.* 38: 628-633, 2016）を用いた。採血時点での臨床検査値、オピオイド鎮痛薬の併用状況、採血時点から前後 1 週間以内における中枢神経症状の発現の有無について診療録調査を行った。がん悪液質の進行度は Glasgow Prognostic Score（GPS）を用いて評価した。

本研究は浜松医科大学の医の倫理委員会の承認（#EG14-356）を受け、被験者に対し本研究に関して口頭および文書を用いて説明した後、自由意思に基づく参加への同意を文書で得た。

〔結果〕

対象患者のうち 17 名はオピオイド鎮痛薬を併用していた（オキシコドン 11 名、フェンタニル 5 名、モルヒネ 1 名）。GPS 別の対象患者数は GPS 0、1、2 でそれぞれ 26、18、24 名であった。定常状態における血漿中プレガバリン濃度の四分位範囲は 0.43-1.2 $\mu\text{g/mL per mg/kg}$ であった。血漿中プレガバリン濃度は、推算糸球体濾過量（eGFR）と有意に相関していた（ $R^2 = 0.25$ ）。重回帰分析の結果、eGFR（標準偏回帰係数 $\beta = -0.60$ ）、CRP（ $\beta = 0.31$ ）、およびオピオイド鎮痛薬の併用（ $\beta = 0.24$ ）が血漿中プレガバリン濃度に対する有意な影響因子であった。一方、中枢神経症状の発現には、血漿中プレガバリン濃度、eGFR、およびその他の臨床検査値は関連性が見られなかった。しかし、オピオイド鎮痛薬の併用（オッズ比 7.0）および GPS（オッズ比 2.2）は、中枢神経症状発現の有意なリスク因子であった。

〔考察〕

健常人を対象とした既報において、プレガバリンの経口クリアランスはクレアチニンクリアランスの約 60%と報告されている。がん患者を対象とした本研究においては、eGFR によって説明できる血漿中プレガバリン濃度の変動は 25% のみであった。さらに、CRP も血漿中プレガバリン濃度の有意な影響因子であったことから、対象患者におけるプレガバリンの薬物動態には腎機能以外に炎症状態も影響していることが示唆された。オピオイド鎮痛薬の併用に関しては、プレガバリンとの薬物動態学的相互作用はほとんどないことが臨床試験で示されており、本研究ではオピオイド鎮痛薬を併用している患者の CRP が高い傾向にあることから、CRP との共線性の結果と考えられた。中枢神経症状の発現に関しては、オピオイド鎮痛薬の併用は有意なリスク因子であり、これは過去の報告と同様の結果であった。さらに、GPS が高い、すなわちがん悪液質が進行した患者において、中枢神経症状発現が有意に増加することから、がん悪液質はプレガバリンの薬物動態のみならず中枢神経症状発現にも影響している可能性がある。

〔結論〕

がん患者における血漿中プレガバリン濃度に対する有意な影響因子として、腎機能の他に炎症状態およびオピオイド鎮痛薬の併用があげられた。プレガバリンの投与を受けるがん患者における中枢神経症状発現に対しては、血漿中プレガバリン濃度は有意な影響が示されなかった一方で、オピオイド鎮痛薬の併用およびがん悪液質の進行が有意なリスク因子であった。