

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 18 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460194

研究課題名(和文) がん悪液質の病態時におけるオピオイドによる鎮痛効果、有害作用の個人差要因の解明

研究課題名(英文) Investigation of interindividual factors determining the pain relief and adverse effects of opioid analgesics in cancer cachexia

研究代表者

内藤 隆文 (NAITO, TAKAFUMI)

浜松医科大学・医学部附属病院・副薬剤部長

研究者番号：80422749

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：がん悪液質を有する患者では、うつ、傾眠、せん妄などの中枢症状を生じる。これらの中枢症状にはがんの組織浸潤に伴い分泌されたサイトカインによる影響が関連することが推測されている。さらにはサイトカインの濃度上昇は、肝臓のチトクロムP450(CYP)の活性を低下させる。しかし、がん悪液質の病態時におけるオピオイドの薬物動態、中枢症状の発現および血中サイトカインとの関係は十分に明らかにされていない。本研究ではCYP3A4により代謝を受けるオピオイドのオキシコドンモデル薬物として、がん患者における悪液質の進行度に基づきオキシコドンの薬物動態、中枢症状の発現およびサイトカインの血中動態について評価した。

研究成果の概要(英文)：Patients with cachectic cancer experience central symptoms that include depression, somnolence, and delirium. These symptoms may be associated with elevated proinflammatory cytokines or drug treatments such as opioid analgesics. Elevated serum proinflammatory cytokines are associated with the reduction of cytochrome P450 enzymes activity. To date, the relationships between opioid pharmacokinetics, central symptoms, and serum proinflammatory cytokines have not been fully clarified at each cachexia stage. This study aimed to evaluate the oxycodone pharmacokinetics, central symptoms, and serum proinflammatory cytokines based on cachexia stage in cancer patients.

研究分野：臨床薬物動態学

キーワード：悪液質 オピオイド オキシコドン サイトカイン 中枢症状 薬物動態 有害作用 がん性疼痛

1. 研究開始当初の背景

近年、日本でも世界保健機関 (WHO) の 3 段階除痛ラダーに基づくがん性疼痛に対するオピオイドの使用が普及してきている。しかし、オピオイド導入後、がんの進行に伴い、精神神経系異常 (うつ、傾眠、睡眠障害、せん妄など) などの難治化しやすいうえに発現予測の困難ながん悪液質に関連する症状を示す。これらの症状は患者の身体的苦痛や精神的苦痛に繋がり、がん終末期における患者の生活の質を低下させる。

がん悪液質の発症には、がん細胞の組織浸潤に伴い、浸潤局所の好中球やマクロファージから循環血中に放出されるインターロイキン (IL) 6 や腫瘍壊死因子 (TNF) α などのサイトカインが関係する。それらのサイトカインは肝臓におけるタンパク合成を急性期タンパク質へシフトさせる。さらに、がん悪液質の病態では、IL-6 が肝臓におけるチトクロム P450 (CYP) 3A4 の活性を低下させる。CYP3A4 で代謝を受ける一部の抗がん薬においては、悪液質の進行とともに、それらのクリアランスが低下し、有害作用の発現率が上昇することが報告されている。オキシコドンのような CYP3A4 で代謝を受けるオピオイドでは、血中濃度ががん悪液質の進行に伴って変化することが明らかにされている (Naito T, et al. J Clin Pharmacol 2013;53:812-818)。

これまで申請者はオピオイドの臨床効果とがん悪液質との関係については、既にオキシコドンの有害作用の発現率に及ぼすがん悪液質の影響を臨床試験で示している (Naito T, et al. Eur J Clin Pharmacol 2012;68:1411-1418)。しかし、がん悪液質による CYP3A4 の活性低下に伴うオキシコドンの血中濃度の上昇と有害作用の発現との直接的な関連性は確認できていない。現状、がん悪液質時のオピオイドによる有害作用の個人差要因とその発現機序は明らかになっていない。

2. 研究の目的

本研究では CYP3A4 で代謝を受けるオピオイドのオキシコドンについて、下記の項目を中心に、がん患者における悪液質の進行度に基づきオキシコドンの薬物動態、中枢症状の発現およびサイトカインの血中動態について評価した。

(1) 悪液質における進行度の評価法とがん進行度 (がん病期) との関係

(2) 悪液質とオキシコドンの体内動態および薬物代謝との関係

(3) 悪液質と血中サイトカインとの関係

(4) 血中サイトカインとオキシコドンの体内動態および薬物代謝との関係

(5) がん患者における中枢症状の発現因子

3. 研究の方法

(1) 倫理事項：本研究については、浜松医科大学の倫理委員会の承認を受けて実施した。また、臨床試験については UMIN 臨床試験登録システムに登録を行った。

(2) 試験スケジュール：本研究は浜松医科大学病院に入院中のオキシコドン徐放錠を内服している 61 名のがん患者を登録した。以下の除外基準によって、そのうち 47 名の患者について評価対象とした。除外基準として、オピオイド μ l 受容体刺激作用を有する他の薬剤を服用している患者、CYP2D6 または CYP3A4 の強力な阻害薬や誘導薬を使用している患者、抗がん薬を併用している患者や抗がん薬を 1 週間以内に使用している患者、免疫抑制薬や抗菌薬を服用している患者、活動性の自己免疫疾患や感染症を有している患者、血清総ビリルビン濃度 2 mg/dL 以上の患者、血清クレアチニン濃度 2 mg/dL 以上の患者を設定した。対象患者について、オキシコドンによる治療開始 4 日目以降において、夕刻の内服後 12 時間目に採血を行った。採血前 12 時間にレスキュー投与を受けている患者については、採血の機会を再設定した。

(3) がん悪液質の進行度の評価：がん悪液質の進行度の評価方法について、炎症に基づく進行度分類である血清アルブミン値および C 反応性タンパク (CRP) 値による Glasgow prognostic score (GPS) での評価を行った。さらに臨床症状に基づく進行度分類の評価として、国際基準 (Fearon K, et al. Lancet Oncol 2011;12:489-495) を用い、前悪液質、悪液質および不応性悪液質に分類した。

(4) オキシコドンの薬物動態解析：オキシコドンとその代謝物群の薬物血中濃度測定法については、以前に構築した方法を用いた (Naito T, et al. Clin Pharmacol 2011;51:1529-1538)。検量線範囲として、オキシコドン、ノルオキシコドンおよびノルオキシモルフォンについては、1-120 ng/mL、オキシモルフォンについては、0.05-8 ng/mL とした。定量下限は、オキシコドン、ノルオキシコドンおよびノルオキシモルフォンについては、1 ng/mL、オキシモルフォンについては、0.05 ng/mL とした。それらの精度および真度については、15%以内であり、米国食品医薬品局の生体試料薬物濃度分析のガイダンスを満たすものであった。

オキシコドンとその代謝物の血中曝露量の評価については、薬物血中濃度を 1 日投与量と体重で除した補正值を用いた。オキシコドンの代謝については、代謝比を用いた。オキシコドンおよびノルオキシコドンの O 脱

メチル化については CYP2D6 経路、オキシコドンおよびオキシモルフォンの N 脱メチル化については CYP3A4 経路と仮定した。

(5) 血中サイトカインの評価：血漿中サイトカインについては、IL-6、TNF- α および IL-1 β について評価を行った。ELISA 法による IL-6、TNF- α および IL-1 β の定量下限は、それぞれ 1.6 pg/mL、3.5 pg/mL および 0.5 pg/mL であった。

(6) 中枢症状の評価：中枢症状の評価については、定常状態到達後の 1 週間で評価を行った。中枢症状については、うつ、傾眠およびせん妄を含めた。中枢症状の重症度は、診療録の情報に基づき CTCAE ver. 4 を用いて評価を行った。

4. 研究成果

(1) 患者背景：本研究で評価対象となった患者の背景を表 1 に示す。10 名の患者が前悪液質、24 名の患者が悪液質、13 名の患者が不応性悪液質であった。悪液質または不応性悪液質を有する患者は、前悪液質の患者に比べ、高い CRP 値を有していた。不応性悪液質の患者のほとんどが GPS 2 に分類された。炎症反応に基づく GPS については、臨床症状に基づく悪液質の進行度を反映する結果となった。対象患者のほとんどは進行がんであり、最も高いがんの進行度に分類されていた。対象患者のがん種について、頭頸部がん (n = 16)、大腸・直腸がん (n = 5)、膵がん (n = 5)、多発性骨髄腫 (n = 4)、肺がん (n = 3)、その他 (n = 14) であった。以下、臨床症状に基づく悪液質の進行度分類を用いて評価を行った。

表 1 患者背景

	Cachexia stage		
	Precachexia	Cachexia	Refractory cachexia
Sex, man/woman	10, 5/5	24, 19/5	13, 7/6
Age (years)	68 (55-71)	66 (61-73)	66 (59-73)
Body weight (kg)	51.6 (48.0-59.4)	49.1 (46.1-55.9)	48.5 (45.0-57.9)
Body mass index (kg/m ²)	22.5 (21.4-24.1)	19.3 (18.4-21.1)*	20.7 (18.8-23.1)
Oxycodone daily dose (mg)	20 (10-40)	30 (18-30)	10 (10-20)
Total protein (g/dL)	6.7 (6.4-7.2)	6.5 (6.2-7.0)	6.4 (5.9-6.8)
Serum albumin (g/dL)	3.5 (3.3-3.7)	3.5 (2.9-3.7)	3.2 (2.7-3.4)
C-reactive protein (mg/dL)	0.14 (0.09-0.27)	2.23 (0.78-3.34)**	3.38 (2.06-6.54)**
Glasgow Prognostic Score, 0/1/2	4/6/0	6/8/10	0/3/10
Serum creatinine (mg/dL)	0.74 (0.61-0.86)	0.80 (0.69-1.02)	0.75 (0.58-1.03)
Blood urea nitrogen (mg/dL)	14.3 (11.4-19.4)	15.6 (12.8-19.8)	15.7 (11.6-20.4)
Aspartate aminotransferase (IU/L)	24 (18-27)	23 (15-31)	31 (22-41)
Alanine aminotransferase (IU/L)	18 (14-39)	21 (12-36)	27 (19-35)
Alkaline phosphatase (IU/L)	237 (184-336)	278 (204-371)	450 (262-569)
Total bilirubin (mg/dL)	0.6 (0.5-0.8)	0.5 (0.4-0.6)	0.5 (0.4-1.0)
Cancer stage ^a , I/II/III/IV	0/0/2/6	0/2/2/18	0/0/1/12

Median (interquartile range)

(2) 悪液質と薬物動態との関係：前悪液質、悪液質および不応性悪液質の血漿中オキシコドン濃度については、それぞれ、92.6、149 および 167 ng/mL per mg/kg であった(表 2)。悪液質 ($P = 0.042$) または不応性悪液質 ($P = 0.009$) を有する患者は、前悪液質の患者に比べ、血漿中オキシコドン濃度が有意に高値を示した。一方、オキシコドンの代謝物の血中濃度については、悪液質の進行度との関係は認められなかった。ノルオキシコドンへの代

謝比については、悪液質 ($P = 0.042$) および不応性悪液質 ($P = 0.063$) の患者では、前悪液質の患者に比べ、有意に低値を示した。一方、オキシモルフォンおよびノルオキシモルフォンへの代謝比と悪液質の進行度との関係は認められなかった。

表 2 オキシコドンの薬物動態に及ぼす悪液質の影響

Cachexia stage	Precachexia	Cachexia	Refractory cachexia
Absolute concentration of oxycodone (ng/mL)	28.0 (17.3-86.0)	76.5 (34.6-92.9)	57.0 (31.2-72.3)
Oxycodone concentration (ng/mL per mg/kg)	92.6 (77.2-104.3)	149 (108-215)*	167 (135-291)**
Absolute concentration of noroxycodone (ng/mL)	24.7 (12.7-67.8)	35.9 (21.5-75.8)	24.4 (16.9-30.1)
Noroxycodone concentration (ng/mL per mg/kg)	82.0 (57.6-84.9)	77.9 (49.3-107.4)	77.1 (64.3-103.0)
Absolute concentration of oxymorphone (ng/mL)	0.263 (0.206-0.349)	0.284 (0.168-0.658)	0.222 (0.171-0.391)
Oxymorphone concentration (ng/mL per mg/kg)	0.765 (0.327-0.833)	0.753 (0.501-0.970)	0.660 (0.578-1.380)
Absolute concentration of noroxymorphone (ng/mL)	3.48 (2.64-4.41)	3.87 (2.58-6.59)	2.54 (1.80-3.44)
Noroxymorphone concentration (ng/mL per mg/kg)	9.27 (6.75-13.04)	7.73 (5.78-11.07)	8.34 (7.29-11.21)
Concentration ratio of noroxycodone to oxycodone	0.767 (0.695-1.188)	0.570 (0.415-0.721)*	0.437 (0.271-0.745)
Concentration ratio of oxymorphone to oxycodone (*10 ⁻³)	7.22 (3.83-11.70)	5.90 (3.31-7.88)	4.07 (2.51-6.03)
Concentration ratio of noroxymorphone to noroxycodone	0.148 (0.061-0.252)	0.121 (0.070-0.181)	0.0944 (0.0686-0.1545)
Concentration ratio of noroxymorphone to oxymorphone	12.9 (9.1-20.1)	12.3 (7.4-18.5)	12.6 (6.9-13.4)

Median (interquartile range)

(3) 悪液質とサイトカインとの関係：前悪液質、悪液質および不応性悪液質を有する患者における血清 IL-6 濃度は、12.0、31.8 および 45.8 pg/mL であった。悪液質 ($P = 0.003$) または不応性悪液質 ($P < 0.001$) を有する患者では、前悪液質の患者に比べ、血清 IL-6 濃度が有意に高値を示した。一方、血清 TNF- α および IL-1 β 濃度については、悪液質の進行度との関係は認められなかった。

(4) 血清 IL-6 と薬物動態との関係：図 1 は、血清 IL-6 濃度とオキシコドンとオキシモルフォンの血中濃度との関係を示す。血清 IL-6 濃度は血漿中オキシコドン濃度と有意に相関した ($r = 0.493$, $P = 0.002$)。一方、血漿中オキシコドン濃度は血清 IL-6 濃度との有意な関係は認められなかった。悪液質または不応性悪液質を有する患者では、血清 IL-6 濃度は血漿中オキシコドン濃度と有意に相関するものの ($r = 0.332$, $P = 0.045$)、前悪液質の患者では相関性が認められなかった。

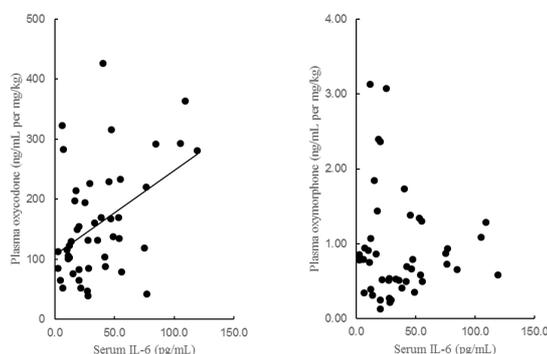


図 1 血清 IL-6 とオキシコドンの薬物動態との関係

(5) 血清 IL-6 と薬物代謝との関係: 血清 IL-6 濃度はノルオキシコドンへの代謝比 (CYP3A4 経路) と有意に逆相関を示した ($r = -0.352, P = 0.015$)。一方、血清 IL-6 濃度はオキシモルフォンへの代謝比 (CYP2D6 経路) との関係は認められなかった。

(6) 中枢症状の関連因子: 対象患者のうち 1 名がうつ症状 (グレード I)、9 名が眠気 (8 名がグレード I、1 名がグレード II)、1 名がせん妄症状 (グレード II) であった。不応性悪液質を有する患者の眠気の発現率は、前悪液質または悪液質を有する患者に比べて有意に高値を示した ($P = 0.008$, オッズ比, 8.86; 95%信頼区間, 1.77–44.3)。表 3 は眠気の発現に関連する要因を示す。血漿中オキシコドンの絶対濃度は眠気の発生と有意に相関した ($P = 0.019$)。一方、血漿中オキシコドンとその代謝物の血中濃度は眠気の発生との関係は認められなかった。また、血清 IL-6 濃度は眠気の発生と有意に相関した ($P = 0.004$)。

表 3 傾眠の発現との関連因子

Somnolence	With	Without	P-value
Number of patients	9	38	
Oxycodone daily dose (mg/kg)	0.42 (0.35–1.04)	0.37 (0.21–0.61)	0.114
Absolute concentration of oxycodone (ng/mL)	111 (67–180)	58.4 (25.6–87.3)	0.019
Oxycodone concentration (ng/mL per mg/kg)	169 (103–281)	130 (83–196)	0.152
Absolute concentration of noroxycodone (ng/mL)	30.1 (26.5–81.5)	26.8 (14.1–60.5)	0.096
Noroxycodone concentration (ng/mL per mg/kg)	98.6 (64.3–103.0)	77.3 (50.4–87.2)	0.204
Absolute concentration of oxymorphone (ng/mL)	0.319 (0.272–0.665)	0.235 (0.165–0.484)	0.234
Oxymorphone concentration (ng/mL per mg/kg)	0.660 (0.490–1.082)	0.783 (0.505–1.037)	0.642
Absolute concentration of noroxymorphone (ng/mL)	3.51 (3.44–6.57)	3.01 (2.15–4.45)	0.203
Noroxymorphone concentration (ng/mL per mg/kg)	7.60 (5.71–9.57)	8.40 (6.43–11.73)	0.439
Serum IL-6 level (pg/mL)	45.8 (42.2–105.5)	21.5 (12.4–46.1)	0.004

Median (interquartile range)

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 2 件)

(1) Sato H, Naito T, Ishida T, Kawakami J. Relationships between oxycodone pharmacokinetics, central symptoms, and serum interleukin-6 in cachectic cancer patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72:1463–1470

(2) 内藤隆文, 川上純一. がん患者における麻薬性鎮痛薬の薬物動態及び臨床効果の個人差要因. *薬学雑誌*. 2015;135:709–715

〔学会発表〕(計 5 件)

(1) 佐藤聖, 内藤隆文, 石田卓矢, 川上純二. がん悪液質の病態時における血中オキシコドンの濃度上昇と炎症性サイトカインとの関係. 第 36 回日本臨床薬理学会年会. 2015 年 12 月 (東京)

(2) 佐藤聖, 内藤隆文, 石田卓矢, 川上純二. がん悪液質の病態時における血清

IL-6 の濃度上昇とオキシコドンの血中動態および中枢症状発現との関係. 第 26 回日本医療薬学会年会. 2016 年 9 月 (京都)

(3) Sato H, Naito T, Ishida T, Ohnishi K, Kawakami J: Relationship between the oxycodone pharmacokinetics and serum interleukin-6 in cachectic cancer patients. 14th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology (IATDMCT2015). Oct 2015 (Rotterdam, Netherland)

(4) Naito T, Tashiro M, Ishida T, Ohnishi K, Kawakami J. Cancer cachexia raises the plasma concentration of oxymorphone through the reduction of CYP3A but not CYP2D6 in oxycodone-treated patients. 第 19 回静岡健康・長寿学術フォーラム. 2014 年 11 月 (沼津)

(5) 内藤隆文. がん患者におけるオキシコドンによる臨床効果の個人差要因. 病院薬剤師によるトランスレーショナルリサーチの最前線. 第 8 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム. 2014 年 11 月 (熊本)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

内藤 隆文 (NAITO, Takafumi)
 浜松医科大学・医学部附属病院・副薬剤部長
 研究者番号: 80422749

(2) 研究分担者

川上 純一 (KAWAKAMI, Junichi)
 浜松医科大学・医学部附属病院・教授
 研究者番号: 50272539

(3) 研究協力者

佐藤 聖 (SATO, Hikaru)
 浜松医科大学・医学部附属病院・薬剤師

石田 卓矢 (ISHIDA, Takuya)
 浜松医科大学・医学部附属病院・薬剤師