

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 7 月 9 日現在

機関番号：23701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15514

研究課題名(和文)術後悪心嘔吐を予防するための新規リスク評価法と個別化対策法の確立

研究課題名(英文) Establishment of a new method of risk assessment and individual management for the prevention of postoperative nausea and vomiting

研究代表者

曾田 翠 (Soda, Midori)

岐阜薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：30592604

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：術後悪心嘔吐(PONV)は予後の悪化やQOLの低下を招くため、発症を予防することは極めて重要である。本研究では、PONV発症のリスク評価と予測に基づいた個別化対策法の提案を目指し、腹腔鏡下切除術を施行された日本人患者においてPONVの発症と、オピオイド鎮痛薬の血中濃度、薬効・薬物動態関連遺伝子の多型や既知のリスク因子との関連を解析した。その結果、既知のリスク因子に加え、術前に少量投与したオピオイドに対する反応性や薬効関連遺伝子の多型が発症に関連することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PONVは術後患者の3分の1が経験する愁訴であり、予後の悪化やQOLの低下を招く。その発症は、性別や喫煙歴など患者の背景因子に基づいてリスク評価されているが、薬効、薬物動態や薬物に対する反応性等に関連する因子との関連はあまり解明されていない。本研究では、薬物に対する反応性と感受性に関連する遺伝子多型がPONVの発症と関連することを見出した。これらの因子を用いたリスク評価は、患者背景因子を用いた既存のリスク評価とほぼ同等の予測精度を有し、臨床現場でも応用可能と考えられ、今後の臨床応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：Postoperative nausea and vomiting (PONV) result in poor prognosis and quality of life. The prevention of PONV is essential; however, factors inducing PONV, and the related underlying mechanism remain unknown. This study aimed to evaluate the risk factors for PONV and propose preventive strategies based on prediction. We investigated the relationships among the occurrence of PONV, concentrations of administered opioids, polymorphisms of genes involved in pharmacokinetics and pharmacodynamics, and the known risk factors for PONV. In addition to the known factors, response to preoperative opioids and the polymorphism of the mu-opioid receptor gene were found to be related with the occurrence of PONV. The risk assessment based on these newly identified factors had a comparable predictive accuracy as the already established assessment. These results suggest that this new risk assessment can be used to predict the occurrence of PONV and therefore, initiate early preventive treatment of PONV.

研究分野：医療薬学

キーワード：術後悪心嘔吐 オピオイド鎮痛薬 発症予測 スコア評価

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

術後悪心嘔吐 (postoperative nausea and vomiting: PONV) は、術後患者の3分の1が経験する頻度の高い愁訴であり、予後の悪化や入院期間の延長を招き、患者のQOLを悪化させるとともに医療経済学的な損失をもたらす。これまでにPONVのリスク因子として、女性、PONVあるいは動揺病の既往歴、非喫煙者、年齢、手術時間、術後のオピオイド使用などが報告されている。このうち、女性、非喫煙者、PONV既往歴、術後のオピオイド使用を4大リスク因子として単純化したスコア (Apfel スコア) がPONV発症のリスク評価に用いられ、リスク因子の保有数が増えるにつれてPONVの発症頻度が高くなることが知られている。また、制吐薬やデキサメタゾンの使用はPONVの発症頻度を低下させるものの、PONVの発症には個人差があり、その発症メカニズムや有効な予防策は未だ解明されていない。

## 2. 研究の目的

本研究では、PONV発症のリスク評価の予測精度の向上およびPONVの有用な予防策の提案のため、オピオイド鎮痛薬の薬物動態および薬効に関連する因子を包括的に解析し、PONV発症に影響を与える因子を探索する。さらに、これらの因子を用いてPONV発症の予測を行い、個々の患者に応じたPONV予防の可能性を検討する。

## 3. 研究の方法

臨床データ解析に先立ち、血漿中フェンタニル濃度測定系および遺伝子多型解析法を確立した。

### (1) 血漿中フェンタニル濃度測定

血漿中フェンタニルを固相抽出法により抽出し、その濃度を液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) を用いた内部標準法によって測定した。

### (2) 遺伝子多型解析

フェンタニルの薬物動態・薬効に関連する遺伝子として *CYP3A4*、*CYP3A5*、*MDR1*、*OPRM1* を選択し、抽出したゲノムDNAを用いてこれらの遺伝子多型を polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) 法にて解析した。

硬膜外麻酔/術後鎮痛目的にフェンタニルを投与され、腹腔鏡下大腸切除術を施行された日本人患者において、PONV発症に関連する因子の探索、リスク因子を用いたPONV発症予測法の構築と評価を行った。

### (3) PONV発症関連因子の探索

PONV発症の有無、疼痛レベル、既知のPONV発症のリスク因子の保有数、性別・年齢・体重・臨床検査値などの臨床背景の情報を収集した。PONV発症群と非発症群の2群に分けてそれぞれの因子の寄与度を解析した。

### (4) PONV発症予測法の構築と評価

重回帰分析などの手法を用いて、新たに見出した因子や既知のリスク因子によるPONV発症予測法を探索・構築した。各予測法について予測的中率、陽性的中率、陰性的中率等を比較した。

## 4. 研究成果

### (1) 血漿中フェンタニル濃度測定法の確立

FDAガイドラインに基づき、良好なバリデーションを有した測定系であることが確認された。

## (2) 遺伝子多型解析系の確立

PCR-RFLP 法を用いて、フェンタニルの薬物動態および薬効に関連する遺伝子の多型を解析する方法を確立できた。

## (3) PONV 発症に関連する因子の探索

Apfel スコアに代表される既知の PONV 発症リスク因子に加えて、新たにフェンタニルに対する反応性、*OPRM1* の遺伝子多型を見出した。

## (4) PONV 発症予測法の構築と評価

PONV 発症に対する各リスク因子の寄与度を加味した PONV 予測式と、リスク因子保有数によるリスクスコアの 2 つの予測法を構築した。既知のリスク因子と新たに見出した因子の組合せを変えて最も予測精度の高い予測法を選択し、現在汎用される予測法と比較した。その結果、新リスク因子を用いた PONV 予測式は予測精度が高いものの、計算式が複雑で臨床現場において素早くリスク評価するには不便であると考えられた。一方、リスクスコアは既知の Apfel スコアと同程度の予測精度を有していた。本スコアはオピオイド鎮痛薬に対する反応性に着目した点の特徴であり、今後、本スコアを用いて PONV 発症を予測して患者をリスク分類することで制吐薬の事前準備や患者への積極的な声かけ・介入など、個々の患者に応じた医療の提供が可能となり、臨床現場における活用が期待できると考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Midori S, Yoko S, Saeri G, Yuki I, Hajime K, Hiroki I, Kiyoyuki K.
2. 発表標題 The involvement of OPRM1 A118G polymorphism in fentanyl-induced symptoms and postoperative nausea and vomiting in Japanese patients underwent laparoscopic colon resection.
3. 学会等名 6th Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP) Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Midori S, Yoko S, Saeri G, Yuki I, Maika N, Rina B, Maki F, Hajime K, Katsura T, Hiroki I, Kiyoyuki K.
2. 発表標題 The prediction of the occurrence of postoperative nausea and vomiting using pharmacokinetic/pharmacodynamic factors in Japanese patients administered fentanyl.
3. 学会等名 31st CINP World Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 曾田翠、北市清幸
2. 発表標題 中枢作用薬に対する反応性を予測するための遺伝子多型解析と薬物動態学的解析
3. 学会等名 日本法中毒学会第37年会 若手シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoko S, Midori S, Kumiko T, Kiyoyuki K, Hiroki I.
2. 発表標題 Effects of genetic polymorphisms related to PK/PD of epidural fentanyl on postoperative nausea and vomiting in Japanese patients.
3. 学会等名 The 2018 American Society of Anesthesiologist Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小瀬本孟、杉山陽子、尾藤里奈、西科舞香、福本真己、山本智恵、後藤早衿、今村祐希、曾田翠、塚本桂、伊藤善規、飯田宏樹、北市清幸
2. 発表標題 フェンタニル硬膜外持続投与患者における血漿中フェンタニル濃度とPONVに関する研究
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2017 第25回クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Goto S, Sugiyama Y, Nishina M, Bito R, Fukumoto M, Kosemoto H, Imamura Y, Yamamoto C, Soda M, Tsukamoto K, Itoh Y, Iida H, Kitaichi K.
2. 発表標題 PK/PD analysis of postoperative nausea and vomiting in Japanese patients administered epidural fentanyl.
3. 学会等名 The 15th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----