

例において心機能の変化は認めず、肝血流量に影響を与える薬物の併用、手術も行われておらず、肝血流量の変動が個人差に影響したとは考えられない。

薬物の体内動態(排泄、組織移行など)の個人差の原因としてMDR1 遺伝子をはじめとする薬物輸送担体の遺伝的多型が関与している可能性がある。経口投与後の薬物吸収を制限する内因性因子として、消化管上皮細胞に存在する輸送担体P-glycoprotein(MDR1)が注目されている。MDR1 は、MDR1 遺伝子によってコードされている。近年、ヒト消化管におけるMDR1 の発現ならびに機能に影響を与えるMDR1 遺伝子上の一塩基多型C3435Tの存在が報告された¹⁵⁾。MDR1 C3435 T変異を有する被験者において、十二指腸上皮中MDR1 mRNAレベルが高く、消化管でのMDR1 機能が亢進していること、すなわちMDR1 基質の消化管吸収が低下することが推察された。MDR1 遺伝子上の一塩基多型の存在は、MDR1 の発現量などを変化させ、基質薬物であるモルヒネの体内動態に影響を与える可能性が推察され、今後MDR1 遺伝子解析も含めた検討が必要と思われる。

E. 結論

UGT2B7 の遺伝子多型に関しては、基質結合ドメインの268番目のチロシンからヒスチジンへの変異が報告されているが、今回の研究におけるすべての症例においてエクソン領域に変異は認められなかった。このことからモルヒネ代謝率における大きな個人差には、エクソン領域以外の遺伝子変異が関与していることが推察された。そこで本研究では、転写を開始する際、RNAポリメラーゼが結合する遺伝子上流の塩基配列であるプロモーター領域の遺伝子変異についてもシーケンサーを用いて解析した。その結果、プロモーター領域にいくつかの変異が確認されたが、モルヒネ代謝率との

関連については今後の更なる検討が必要と思われる。さらに、最近の報告から、P-糖蛋白の遺伝子変異の関与を示唆する報告もあり、今後、これらも含め検討する必要がある。

【参考文献】

- 1)平成 13 年度厚生科学研究「がん患者の痛みに対するモルヒネ適正使用の推進に関する研究」報告書p18-p23 , 2001
- 2) Wolff T, Samuelsson H, Hedner T: Morphine and morphine metabolite concentrations in cerebrospinal fluid and plasma in cancer pain patients after slow-release oral morphine administration. Pain, 62: 147-154, 1995
- 3) Wolff T, Samuelsson H, Hedner T: Concentrations of morphine and morphine metabolites in CSF and plasma during continuous subcutaneous morphine administration in cancer pain patients. Pain, 68: 209-216, 1996
- 4) Owen JA, Sitar DS, Berger L, Brownell L, Duke PC, et al.: Age-related morphine kinetics. Clin Pharmacol Ther, 34: 364-368, 1983
- 5) Hasselstrom J, Alexander N, Bringel C, Svensson J O, Sawe J: Single-dose and steady-state kinetics of morphine and its metabolites in cancer patients—a comparison of two different oral formulations. Eur J Clin Pharmacol, 40:585-591, 1991
- 6) Mazoit JX, Sandouk P, Sherrmann JM: Pharmacokinetics of unchanged morphine in normal and cirrhotic subjects. Anesthesia and Analgesia 66: 293-298(1987).
- 7) Doi R, Inoue K, Kogire M, Sumi S, Takaori

- K, et al.: Simultaneous measurement of hepatic arterial and portal venous flows by transit time ultrasonic volume flowmetry. *Surgical and Gynecological Obstetrics* 167: 65-69, 1988
- 8) Gelman S, Dillard E, Eradley EL: Hepatic circulation during surgical stress and anesthesia with halothane, isoflurane or fentanyl. *Anesthesia and Analgesia* 66: 936-943, 1987
- 9) Yokokawa N, Hiraga K, Oguma T, Konishi M: Relationship between plasma concentration of morphine and analgesic effectiveness. *Postgraduate Medical Journal*.67, 50-54, 1991
- 10) Carrier JS, Turgeon D, Journault K, Hum DW, Belanger A: Isolation and characterization of the human UGT2B7 gene. *Biochem Biophys Res Commun* 272: 616-621, 2000
- 11) Radomska-Pandya A, Little JM, Czernik PJ: Human UDP-glucuronosyltransferase 2B7, *Current Drug Metabolism*, 2: 283-298, 2001
- 12) Bhasker CR, McKinnon W, Stone A, Lo AC T, Kubota T, Ishizaki T, Miners OJ: Genetic polymorphism of UDP-glucuronosyltransferase 2B7(UGT2B7) at amino acid 268: ethnic diversity of alleles and potential clinical significance. *Pharmacogenetics*, 10: 1-7, 2000
- 13) Konishi M, Hashimoto H: On-line clean-up system of plasma sample for simultaneous determination of morphine and its metabolites in cancer patients by high-performance liquid chromatography. *J Pharm Sci*, 79(5): 379-383, 1990
- 14) Masson JL, Svensson JO, Rane A: Morphine metabolism in cancer patients on increasing oral doses; no evidence for autoinduction or dose-dependence, *J Chromatogr*, 16: 191-197, 1991
- 15) 立石正登、小林和真、橋本敏章、山口淳三、藤岡ひかる、井沢邦秀、政田幹夫、大橋京一: 癌患者における血中モルヒネ濃度と代謝物濃度比率の個人差。 *臨床薬理* 33: 255-261, 2002
- 16) Sawe J, et al.: Oral morphine in cancer patients: in vivo kinetics and in vitro hepatic glucuronidation, *Br J Clin Pharmacol* 19: 495-501, 1985
- 17) Ishii Y, Hansen AJ, Mackenzie PI: Octamer transcription factor-1 enhances hepatic nuclear factor-1 α -mediated activation of the human UDP glucuronosyltransferase 2B7 promoter. *Mol Pharmacol* 57: 940-947, 2000
- 18) 市居陽子、吉山友二、加文字理江、矢崎知子、菅家甫子、小高雅信、佐野寿夫: 末期癌患者のモルヒネ体内動態に及ぼす肝機能の影響。 *TDM研究*、16 卷(2号) 171-172、1999

G. 研究発表

1. 論文発表

立石正登、大橋京一
癌患者における血中モルヒネ濃度と代謝物濃度比率の個人差
臨床薬理 33 (6): 255-261, 2002

立石正登、大橋京一
モルヒネの腸管における代謝—癌患者での検討—
臨床薬理 33 (1): 109S, 2002

立石正登、大橋京一
モルヒネ経口製剤の癌患者における薬物動態
臨床薬理 34 (2): 295S, 2003

【 研究協力者 】

・高田 昇平

(国立療養所福岡東病院呼吸器科)

・立石 正登

(国立療養所福岡東病院薬剤科副科長)

・橋本 久邦 (浜松医科大学教授・薬剤部長)

・藤岡 ひかる (国立佐賀病院外科医長)

・政田 幹夫 (福井医科大学教授・薬剤部長)

・兵頭 一之介

(国立病院四国がんセンター内科医長)

Table 1-1 Clinical characteristics of the cancer patient with iv dosing of morphine

No	Cancer diagnosis	Age (years)	BodyWeight (kg)	AST (U/I)	ALT (U/I)	BUN (mg/dl)	CRE (mg/dl)	T-BIL (g/dl)	Child ascites
1	Lung	76	42.0	30	13	30.3	0.64	0.48	B
2	Oesophagus	53	57.0	44	45	23.9	0.54	1.61	A
3	Gastric	57	62.3	41	28	19.4	0.60	1.20	C
4	Colon	25	67.5	87	55	0.60	0.90	4.3	A
5	Oesophagus	72	60.0	30	16	16.8	0.50	1.20	B
6	Gastric	66	62.6	21	24	22.9	0.40	0.70	B

Table 1-2 Clinical characteristics of the cancer patient with oral dosing of morphine

No	Cancer diagnosis	Age (years)	BodyWeight (kg)	AST (U/I)	ALT (U/I)	BUN (mg/dl)	CRE (mg/dl)	T-BIL (g/dl)	Child ascites
1	Breast	66	33.0	56	11	9.4	0.25	0.80	A
2	Lung	48	55.0	37	26	12.3	0.46	0.33	A
3	Lung	36	49.0	22	31	11.1	0.67	0.34	A
4	Rectal	59	61.0	125	98	13.9	1.07	1.47	A
5	Lung	54	61.0	14	18	4.6	0.51	0.14	A
6	Gastric	74	70.0	37	45	10.9	0.40	0.67	A
7	Lung	73	54.0	24	15	12.9	0.77	0.52	A
8	Breast	56	50.0	21	13	19.9	0.50	1.17	A
9	Lung	81	51.0	17	8	20.7	1.10	0.46	B
10	Lung	60	44.0	27	30	17.7	0.70	0.37	A
11	Lung	69	51.0	20	23	12.1	0.60	1.05	A
12	Lung	78	55.0	38	21	33.4	1.00	0.68	A
13	Colon	59	60.0	18	16	13.2	1.50	0.58	A
14	Lung	88	44.0	15	9	20.5	0.80	0.35	B
15	Lung	56	45.0	24	28	17.7	0.60	0.66	A
16	Lung	65	55.0	28	30	7.4	0.60		A
17	Rectal	53	61.0	29	9	10.2	0.70	0.80	B

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト(参考)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
平賀一陽	痛みへの対処	飯島克巳編著	この一冊で在宅患者の主治医になれる. 改訂2版	南山堂	東京	2002	184-197
鈴木 勉, 今井哲司, 成田 年	フェンタニルの薬理学的特性,	鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会	鎮痛・オピオイド研究最前線	エルゼビア・サイエンス株式会社ミクス	東京	2002	129-139

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
平賀一陽	診療ガイドラインレビュー 5. 緩和医療(WHO).	日本内科学雑誌	911	3259-3273	2002
Narita M., Imai S., Itou Y., Yajima Y. and Suzuki T.	Possible involvement of μ -opioid receptors in the fentanyl- or morphine-induced antinociception at supra spinal and spinal sites.	Life Sciences	70	2341-2354	2002
伊勢雄也、片山 志郎、平野公晟、 成田 年、鈴木 勉	末期癌患者におけるSSRIの有 用性	J Neurosci Pain Res	4	20-26	2002
村國 均、白倉 立也、島田長人、 柴忠明	消化器癌におけるがん性疼痛 の発現率とその管理について	日本消化器外科学会雑誌	35	327	2002
立石正登、、大橋 京一、その他	モルヒネの腸管における代謝 -癌患者での検討-	臨床薬理	33 (1)	109S	2002
立石正登、、大橋 京一、その他	癌患者における血中モルヒネ 濃度と代謝物濃度比率の個人 差	臨床薬理	33 (6)	255-261	2002
立石正登、、大橋 京一、その他	モルヒネ経口製剤の癌患者に おける薬物動態	臨床薬理	34 (2)	295S	2003