

## 第90回緩和ケアチーム抄読会

2011年7月13日  
担当:橋口さおり

### *Association Between Serum Cortisol and Testosterone Levels, Opioid Therapy, and Symptom Distress in Patients with Advanced Cancer*

Rony Dev, DO, et al.

Journal of Pain and Symptom Management April 2011 Vol. 41 (4) :788-795

進行がん患者におけるオピオイドと血清コルチゾルおよびテストステロンの関係

【背景】オピオイドは視床下部－下垂体－副腎系（HPA）と視床下部－下垂体－生殖腺系の両方に作用する。オピオイドの長期投与による二次性副腎機能低下（AI）の報告もあり、生殖腺機能低下はオピオイドの副作用として知られている。がん患者は倦怠感、食思不振、関節痛、消化管症状などのAIや生殖腺機能低下と同様の症状を呈することがあり、特に進行がん患者では様々な要因でこれらの症状がおこるために、ホルモンの影響は見逃されやすい。男性患者でのオピオイドのテストステロンへの影響や生殖腺機能低下の報告はあるが、血清コルチゾルとの関連はあまり調査されていない。そこで、進行がん患者におけるこれらのホルモンと症状の関連を、Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS)を用いて検討した。

#### 【方法】

カルテ調査による後ろ向き研究

対象：2006年1月から2008年6月までにMDアンダーソンがんセンターのSupportive Care Clinicを受診した進行がん患者（ホルモン製剤の投与をされている患者は除外）のうち、食思不振や倦怠感を訴えた患者77名。

調査項目：患者背景、オピオイド投与量（モルヒネに換算）、血清コルチゾル、テストステロン

ESAS：過去24時間における痛み、倦怠感、吐き気、抑うつ、不安、眠気、呼吸苦、食欲、睡眠、体調を0（最良）－10（最悪）で評価

#### 【結果】

平均年齢63歳、男性62%、

がんの内訳 消化器（43%）、肺（27%）

コルチゾル：痛み、倦怠感、嘔気、抑うつと相関

コルチゾル（午前）：痛み、倦怠感、不安と相関

コルチゾルとオピオイド：30mg/日以上使用したほうが 30mg/日よりもコルチゾルが多いが、午前中の測定では差がない。

(モルヒネ 30mg/日が強オピオイドの初回量のため、カットオフ値とした。)

男性ではテストステロンがモルヒネ投与量と負の相関を示した。

テストステロンとコルチゾルは相関がなかった。

### 【考察】

オピオイドを投与している患者では、コルチゾルに目立った減少はなかったが、男性ではテストステロンの低下がみられた。これは、HPA系には影響しないが、生殖腺機能は低下させていることを示すと考えられる。

これまでの研究では、ラットにおいて CRH(corticotrophin-releasing hormone) は GnRH を阻害しテストステロンは下がる報告や、オピオイドは CRH の生殖腺系への阻害作用を増強するという報告がある。ヒトでは、 $\mu$  受容体は生殖腺系を抑制する、 $\mu$  受容体は HPA 系を抑制し、 $\kappa$  受容体は刺激する。という報告がある。今回の検討では副腎機能不全は認められなかったが、コルチゾルの反応性につき調べるのであれば、CRH テストが必要。一方、担がん状態では、進行がんほどコルチゾルレベルが上昇し、サーカディアンリズムが乱れるという報告（消化器、肺）がある。おそらくは、痛みや精神的ストレスによる二次的なものと考えられる。乳がん患者で早めに精神神経科的介入を行うことで、コルチゾルレベルが改善したとの報告もあり、HPA 系に関連した症状の改善につながる可能性がある。この研究の限界としては、後ろ向きであること、抗がん剤など他の薬剤の影響、オピオイドの作用の遺伝的ばらつきなどが挙げられる。

### 【結語】

コルチゾルレベルには疼痛やオピオイドの使用が関連しているが、副腎機能低下は認められなかった。モルヒネ換算 mg/日以上での投与では、コルチゾルは高い傾向にあったが、男性ではテストステロンは低い傾向にあった。コルチゾルは痛みや精神的ストレスの指標になることが期待できるが、そのためにはさらなる検討が必要である。

### ★ 担当者のコメント

症状とコルチゾルやテストステロンの関連をみているので、コルチゾルを痛みの指標としてみるよりは、倦怠感など症状との関連でみるほうが妥当なのではないか。モルヒネを開始する前、開始後、投与量変更後でコルチゾルやテストステロン、痛み、症状との関連をみると、面白い研究になるかも。モルヒネやフェンタニル ( $\mu$ ) とオキシコドン ( $\kappa$ ) で比較しても面白いかもしれない。