

中國醫藥大學 藥學院 藥物安全研究所 碩士論文

指 導 教 授： 洪靚娟 助理教授

共同指導教授： 洪東榮 副 教 授

接受美沙冬維持治療者之藥物基因體學研究

**Pharmacogenomics of Methadone in Patients with  
Maintenance Treatment**

研究生： 黃柏豪

**Bo-Hau Huang**

中華民國 99 年 07 月

目錄.....	I
圖目錄.....	III
表目錄.....	IV
中文摘要.....	V
英文摘要.....	VII
第一章 前言.....	1
第二章 文獻探討.....	2
第一節 美沙冬維持治療之簡介.....	2
第二節 維持治療藥物之種類.....	3
第三節 美沙冬之簡介.....	4
一、美沙冬的藥效學.....	4
二、美沙冬的動力學.....	4
三、美沙冬的毒性.....	5
四、美沙冬對胎兒之影響.....	6
五、美沙冬之臨床使用.....	6
第四節 美沙冬之藥物基因體學.....	8
一、與美沙冬相關聯的基因.....	9
二、與藥物成癮相關聯的基因.....	13
第三章 研究目的.....	16
第四章 研究方法.....	17
第一節 研究對象.....	17
一、受試者背景.....	17
二、收案與排除條件.....	17
第二節 研究設計.....	19
一、基本資料的紀錄.....	19

二、基因型的鑑定.....	19
第三節 實驗材料與方法.....	20
一、實驗材料 .....	20
二、實驗方法 .....	20
第四節 統計分析 .....	25
第五章 研究結果.....	26
第一節 受試者的基本資料.....	26
第二節 基因型的測定結果.....	27
第三節 基因型與劑量的關係.....	29
第六章 研究討論.....	33
第一節 受試者的基本資料分析.....	33
第二節 美沙冬劑量與相關聯基因多型性的關係 .....	34
第三節 研究限制 .....	41
第七章 結論與未來展望.....	42
第一節 結論.....	42
第二節 未來展望.....	43
第八章 圖表與說明.....	44
參考文獻.....	86
附錄一 受試者同意書.....	91

## 圖目錄

圖 2-1	美沙冬之結構式.....	44
圖 5-1	RFLP 分析之 <i>ABCB1</i> 基因多型性鑑定.....	45
圖 5-2	RFLP 分析之 <i>CYP 2B6</i> 基因多型性鑑定.....	46
圖 5-3	RFLP 分析之 <i>ANKK1</i> 基因多型性鑑定.....	48
圖 5-4	Real-time PCR 分析之 <i>CYP 2B6</i> 基因多型性鑑定.....	49
圖 5-5	Real-time PCR 分析之 <i>GNB3</i> 基因多型性鑑定.....	50
圖 5-6	Real-time PCR 分析之 <i>OPRM1</i> 基因多型性鑑定.....	51



## 表目錄

表 1-1	基因多型性位點 allele 之連鎖不平衡檢定.....	52
表 1-2	連鎖不平衡之兩位點.....	57
表 2	最大藥物劑量分類的 genotype frequencies of polymorphisms.....	58
表 3	最大藥物劑量分類的 allele frequencies of polymorphisms. .....	66
表 4-1	最大藥物劑量分類的 haplotypes frequencies of <i>ABCB1</i> SNPs.....	71
表 4-2	最大藥物劑量分類的 haplotypes frequencies of <i>CYP 2B6</i> SNPs.....	74
表 4-3	最大藥物劑量分類的 haplotypes frequencies of <i>DRD2</i> SNPs.....	76
表 4-4	最大藥物劑量分類的 haplotypes frequencies of <i>DRD2</i> & <i>ANKK1</i> SNPs.....	79

## 中文摘要

在鴉片類的藥物戒癮治療中，目前還是以美沙冬替代療法最為廣泛使用。但是基於美沙冬的劑量與個體差異的關係，在治療上還是存在著許多問題。本研究主要希望可以透過研究美沙冬藥物相關基因的多型性與單倍體型 (haplotype) 基因分析的方式來了解這些基因與美沙冬劑量之間的關係。

本研究經過中國附醫人體試驗委員會審核通過之後，收集了 300 位受試者的資料進行分析，並將受試者依其服用劑量的大小分為低劑量、中劑量與高劑量三個族群。並收集約 100 位身體健康且無使用鴉片類藥物成癮紀錄的受試者作為對照組。

與美沙冬相關的基因方面，以藥物動力學的角度探討了 *ABCB1*、*CYP2B6* 與 *NR1I2*；以藥效學的角度則研究了 *OPRM1*、*DRD2*、*ANKK1* 與 *GNB3* 等基因，透過聚合酶連鎖反應技術去分析基因表現的情形與服用劑量之間的關聯性。經過統計的結果顯示在 *ABCB1* 基因上的 rs1045642 (3435C>T) 此位點發生變異時，高劑量與低劑量相比，病人傾向使用高劑量 ( $p<0.0001$ ; OR=0.388; 95% CI=0.251-0.602)；*CYP2B6* 基因上的 rs3745274 (516G>T) 此位點發生變異時，高劑量與低劑量相比，則較傾向使用低劑量 ( $p<0.0001$ ; OR=3.190; 95% CI=1.906-5.337)，中劑量與低劑量相比同樣較傾向使用低劑量 ( $p<0.0001$ ; OR=2.622; 95% CI=1.753-3.960)；*DRD2* 基因上的 rs1799978 (-214A>G)、rs6275 (939C>T) 這些位點變異時，高劑量與低劑量相比較傾向於使用高劑量 (rs1799978 :  $p=0.002$ ; OR=0.399; 95% CI=0.225-0.707 ; rs6275 :  $p=0.001$ ; OR=0.492; 95% CI=0.319-0.758)；而 *OPRM1* 基因上的 rs1799971

(118A>G) 與位點變異時，高劑量與低劑量相比時較傾向使用高劑量 ( $p=0.014$ ;  $OR=0.562$ ;  $95\% CI=0.356-0.888$ )。在單倍體基因型分析方面當 *ABCB1* 基因上的 rs1128503 C>T-rs1045642 C>T-rs2032582 G>T/A 三個位點的基因型為 CTG 時，高劑量與低劑量相比較傾向使用高劑量 ( $p=0.007$ ;  $OR=33.0$ ;  $95\% CI=2.568-423.99$ )。 *CYP 2B6* 基因上的 rs3745274 G>T-rs2279343 A>G 兩個位點的基因型為 GA 或 GG 時，高劑量與低劑量相比，較傾向使用高劑量 (GA:  $p=0.0004$ ;  $OR=3.028$ ;  $95\% CI=1.639-5.593$ ; GG:  $p=0.024$ ;  $OR=2.5$ ;  $95\% CI=1.128-5.539$ )，中劑量與低劑量相比時，亦較傾向使用相對較高的中劑量 (GA:  $p<0.0001$ ;  $OR=2.868$ ;  $95\% CI=1.192-4.778$ ; GG:  $p=0.0035$ ;  $OR=2.705$ ;  $95\% CI=1.386-5.278$ )。而 *ANKK1* 與 *DRD2* 基因上五個位點 rs1800497 C>T-rs4648317 C>T-rs1799978 A>G-rs1076560 C>A-rs6275 C>T 基因型為 CCGAC 時高劑量與低劑量相比，較傾向使用低劑量 ( $p<0.0001$ ;  $OR=0.004$ ;  $95\% CI=0.001-0.053$ )。

透過本研究發現藥物基因體學提供了一個有效的方法來探討美沙冬的藥物劑量，本研究也證實在部份位點產生的基因多型性對於在決定美沙冬戒癮治療中因為個體差異所造成的劑量判斷有個合適的依據。

## Abstract

The most common treatment for opioid dependence is substitution therapy with methadone, and the dosage of methadone is individualized. The aim of the present study is to identify whether the single nucleotide polymorphisms (SNP) or haplotypes in related genes associated with response to methadone maintenance treatment (MMT) and dosage requirement of methadone.

After signed the informed consents, approximately 300 subjects were recruited and allocated into three groups according to their stabilized daily dose of methadone: the first group was comprised of subjects stabilized on a lower dose, the second group comprised of subjects stabilized at a medium dose, and the last group comprised of subjects stabilized at a higher dose. The decision to split the groups at a methadone dose was based on the major maintained dose of patients. The control group was healthy volunteers with no lifetime history of heroin dependence. In this study, there are 15 SNPs detected by real-time polymerase chain reaction with 5'-nuclease allele discrimination assays (ABI PRISM 7900 land) and restriction fragment length polymorphism (RFLP) assay in *ABCB1*, *NR1I2*, *CYP2B6* genes (pharmacokinetics) and in *OPRM1*, *DRD2*, *ANKK1*, *GNB3* genes (pharmacodynamics). As results, the maximum daily methadone doses were significantly associated with the *ABCB1* rs1045642C>T, *CYP 2B6* rs3745274G>T, *OPRM1* rs1799971A>G, *DRD2* rs1799978C>T and rs6275A>G SNPs. Carriers of the variant rs1799971G alleles required higher methadone doses than noncarriers. In addition, the subjects carried the CCGAC haplotype of *ANKK1* rs1800497C>T, *DRD2* rs4648317C>T, rs1799978 A>G,



rs1076560 C>A, rs6275 C>T required significant lower dose than TTGAT haplotype ( $p<0.0001$ ; OR=0.004; 95% CI=0.001-0.053).

Pharmacogenetics has great potential for improving treatment outcome as we identify gene variants and polymorphism is recognized as important determinants of interindividual variability in methadone pharmacokinetics and pharmacodynamics.



# 第一章 前言

台灣於 70 年代開始出現本國籍愛滋病感染者的通報案例，到 2005 年底的統計資料顯示通報累計人數已達 10,137 人，進一步分析發現其中毒癮者佔了約 16%。所以當時衛生署著手進行『減害計畫』，希望藉由清潔針具與毒品替代療法來進行台灣的整個降低愛滋病傳染情況，美沙冬 (methadone) 維持治療也於 2006 年輸入台灣並收治第一例個案服藥。

初期台灣於台北縣市、桃園縣與台南縣試辦，並於 2006 年八月正式全台灣擴大試辦，收治的主要有兩個對象，一為藥癮愛滋感染者，且曾接受戒癮無效者並需完成流行病學調查（包含接觸者追蹤）；另一為藥癮者經醫師評估診斷後可自費加入。幾年來衛生署也陸續提出美沙冬維持治療的替代或補助方案，如收治者為 HIV 帶原者由疾病管制局全額補助所有維持治療的醫療費用。在種種醫療措施之下美沙冬戒癮治療不論是全台灣配合的醫療院所或是參與的毒癮患者均呈現正向的發展，這代表著毒癮者已能了解美沙冬戒癮治療所對他們的益處。

由於美沙冬目前在臨床上使用存在著很大的個體差異，尤其是個人的劑量需求，個體之間的差異也影響了臨床醫師在劑量調整上必須仰賴著少數的研究結果與個人經驗來進行參考。以東方人進行的美沙冬相關研究更為稀少，本研究希望透過藥物基因體學的角度來探討和美沙冬相關的基因中是否與個體之間的差異有著關聯性，進而幫助臨床人員在美沙冬的使用。

## 第二章 文獻探討

### 第一節 美沙冬維持治療之簡介

美沙冬的維持治療是美國的 Dole 與 Nyswander 兩位醫師在 1965 年發展出來協助海洛因成癮者戒毒的治療模式，亦可稱為美沙冬戒癮治療。此治療即是利用美沙冬的藥物特性可以降低毒癮患者對於鴉片類物質的依賴性來達到取代或戒毒的效果。經過將近半世紀來的研究也證實用美沙冬來取代海洛因等毒品的確可以降低成癮人口的死亡率與衍生出的社會問題 (Joseph H et al., 2000)。在所有戒癮治療中美沙冬也是成效最好的一個方法，它能让接受治療者有更少的戒斷症狀，每日僅須服用一次也有助改善他的生活作息，或維持正常的工作。一般建議的起始劑量為口服 15 到 30mg，之後透過戒斷症狀等情況來調整至個人合適的需求量。美沙冬的使用最大問題在於使用劑量存在著個體上的差異，而美沙冬劑量的調整也必須依個人的反應來進行。

## 第二節 維持治療藥物之種類

- 一、Methadone：最早使用於維持（戒癮）治療，由於使用方便僅需口服給藥，成本相對低廉而且在世界各國已有數十年的使用經驗，所以是目前最廣為使用於維持治療的藥物。
- 二、Levacetylmethadol：是一種經由合成且結構相似於 methadone 的藥物，它的活性代謝物具有很長的作用期，於 1993 年美國 FDA 同意上市使用，但卻在 2001 年因為有嚴重的心室性心律不整副作用會危害生命，已於歐洲市場下市，之後美國也於 2003 年正式停止使用，所以目前已無國家使用此藥物。
- 三、Buprenorphine：本身為鴉片類受體的部份致效劑，低劑量時使用於一般的疼痛治療。2002 年美國 FDA 核准高劑量的 Subutex、Suboxone 這兩種商品可使用於鴉片類的成癮，相較於美沙冬為較新的藥物，劑型為舌下錠，由於價錢相對於美沙冬較高所以使用不及美沙冬普及，台灣目前也有引進這類藥物，但仍屬合作試驗階段。
- 四、Diacetylmorphine：由嗎啡合成而來的也就是俗稱 heroin，必須審慎評估使用利弊和監控戒癮者的使用，目前其他國家也都僅使用於特殊個案。

### 第三節 美沙冬之簡介

美沙冬 (methadone) 是 1939 年德國科學家經由合成的類鴉片製劑，結構式列於圖 2-1，並取名為 Hoechst 10820 (M. Bockmuhl et al., 1948)，當時是為了解決德國國內鴉片成癮的問題，直到 1947 年美國才更名為 methadone，並由 Eli-Lilly 公司正式生產，商品名為 Dolophine，取自拉丁文 dolor (pain)與 finis (end)的意思。有些國家目前可以合法使用美沙冬於疼痛治療，尤其是癌症病人的疼痛控制，台灣現僅使用於藥物成癮的維持治療。

#### 一、美沙冬的藥效學

美沙冬可以與體內的鴉片類  $\mu$  受體作用而使得海洛因等其他毒品無法發揮作用，而達到戒癮的效果，相較之下也有較輕微的欣快感與戒斷症狀。美沙冬的副作用類似其他鴉片類的藥物，常見的有噁心、嘔吐、便秘、產生依賴性等，但是長期使用之後對於這些副作用也會產生耐受性。

#### 二、美沙冬的動力學

美沙冬的初始劑量作用時間經口服給藥約 2 小時，若是以注射的方式約 0.25 小時即可發揮作用(Dale et al., 2002)。一般美沙冬的作用期可以長達 24 小時，由於美沙冬不論是口服或是鼻腔給藥生體可用率均高達 85%，而且它的蛋白質結合率可達 71%~88%，所以美沙冬在服藥之後透過腸胃道的吸收可快速達到效果，且容易分佈到體內各組織，以腎臟、肝臟與肺部占比較高的比例。所以這也代表著長期使用會有藥物累積在體內的風險，故脂溶性佳的美沙冬在首次使用時會有初期血中濃度不甚穩定的情況，所以開始治療後的幾天內需要注意是否有其他不良反應的發生。

美沙冬主要透過肝臟代謝，且女性的代謝速率較男性為快，經過肝臟代謝之後主要透過尿液排除體外。美沙冬的排除半衰期長達 23 小時，它的代謝物 EDDP (2-ethyl-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolinium) 更可長達 48 小時 (Inturrisi et al., 1987)。除尿液以外，美沙冬亦會透過膽汁、糞便進行排除 (Anggard et al., 1975)。

### 三、美沙冬的毒性

美沙冬會引起鴉片類  $\mu$  受體的活性，導致對藥物依賴性、鎮靜與呼吸抑制的情況發生，也由於美沙冬會與心臟的鉀離子通道產生作用，因而延長了心電圖上 QT 波的間隔。美沙冬因為在體內有很高的蛋白質結合率，所以很容易分佈到體內的組織當中，相對也就不容易排除體外。在心臟的影響方面，雖然所占的比例並不高，但是仍有少部份的患者會因此發展成 torsades de pointes 而造成生命威脅。由於美沙冬的治療指數狹窄，治療劑量與中毒劑量之間差距僅 30 到 40 mg 左右，加上對於治療劑量的個體差異大，所以產生毒性的情況仍屬常見。一般輕度至中度中毒的症狀為暈眩、鎮靜、噁心、嘔吐、縮瞳（小孩會有些差異）還有便秘的情況。重度的中毒症狀有昏迷、呼吸抑制、肺水腫、心跳徐緩、低血壓、torsades de pointes、心室性心律不整或震顫，甚至會引發癲癇發作、心臟停止而造成死亡。

治療美沙冬的中毒，如為大量服用美沙冬的初期可先以活性碳的吸附特性降低毒性的產生，但是仍需不斷監測心電圖與給予支持性治療以防止呼吸抑制或心律不整等致命的情況出現。Naloxone 本身為鴉片類藥物的拮抗劑，對於嚴重的美沙冬中毒亦有拮抗的效果，可以降低美沙冬的作用亦可以減少戒斷症狀的產生。

#### 四、美沙冬對胎兒之影響

美國 FDA 建議美沙冬的懷孕分級為 C 級。美沙冬會通過胎盤對於胎兒造成影響，其中包含了依賴性與戒斷症狀的產生，也會有生長遲緩或呼吸抑制的情況 (Cunningham et al, 1993)。懷孕過程中接受美沙冬治療的母親有可能會造成嬰兒出生時出現心臟方面的問題，其中包括心電圖 QT 的延長、心跳徐緩與不規則心跳速率等問題 (Hussain & Ewer, 2007)。對於懷孕的毒癮患者，可以尋求多種治療方式，美沙冬戒癮治療並非唯一的治療方式，但是美沙冬相對於其他鴉片類的藥物而言是目前可以提供較為經濟、安全且穩定的治療方式，但須要在懷孕期中小心監測藥物的劑量 (Dashe et al, 2002)，在可發揮療效的情況下盡量給予低劑量的美沙冬或短期給予較高劑量，以其盡量避免影響胎兒與戒斷症狀的產生 (Prod info methadone hydrochloride oral solution, 2008)。亦有研究指出使用 Buprenorphine 也可以取代美沙冬來使用於懷孕的戒癮者，對於胎兒而言有可能會有較低的戒斷症狀發生 (Schindler et al., 2003)。

#### 五、美沙冬之臨床使用

目前在美國 FDA 核准的項目中，美沙冬僅可使用於鴉片類藥物所引起藥物濫用的戒癮治療或維持療法，還有中、重度的疼痛治療。美沙冬對於 18 歲以下患者的安全與有效性尚未完全建立，對於 18 歲以下用於疼痛治療如有需要可每 6 小時口服 0.1 到 0.2 mg/kg，但每次最大劑量不可超過 10 mg。成人使用美沙冬戒癮治療時，可由 15 到 30 mg 之間當作起始劑量，之後以 2 到 4 小時的間隔每次增加 5 到 10 mg 來進行調整。如到達穩定劑量後可維持治療 2 到 3 天，之後以 1 到 2 天的間隔來進行減量。一般而言，進行戒癮治療

的時間往往會超過 21 天。美沙冬如使用在鴉片類藥物成癮的維持治療時，則需依個人情況進行調整，而且不同人種之間亦會有所差異。





#### 第四節 美沙冬之藥物基因體學

自從 21 世紀初人類的染色體全部解碼之後基因體學的發展可謂突飛猛進，許多相關科學也進而將基因體學的概念加入其中。藥物基因體學主要就是透過基因體學的觀點來探討藥物使用上的各種差異性與基因多型性所造成的影響，透過藥物基因體學也可以讓個人化醫療的時代提早來臨。

美沙冬是目前使用在鴉片類成癮的替代療法或是治療海洛因依賴性時最廣為使用的藥物 (Richard P Mattick et al., 2009)，不僅如此它的價格因素與效果也是讓它成為最多國家使用的原因。Richard P Mattick 等人指出美沙冬治療可以有效幫助海洛因成癮者降低海洛因的使用量，也較其他支持性治療或非藥物戒癮治療可以減低戒癮過程中所引發的戒斷症狀，進而讓接受治療的人可以持續而沒中斷治療。

美沙冬的藥物基因體學可以先從鴉片類來進行探討，鴉片類藥物的使用上存在著很大的個體差異性，影響在臨床上藥物治療的不確定性。一般而言，鴉片類的藥物大多使用在疼痛治療上，而影響疼痛的原因有許多因素必須探討，不管是心理或是生理層面，就連與疼痛的相關因素，基因多型性也是一個重要的因素。用基因體學的觀點探討，由於與這些作用點的相對應基因受到某個物質的調控或是多型性的影響而發生了個體差異，使得相同的藥物使用在不同的個體而產生不同的反應與結果。

基因多型性是造成美沙冬產生個體差異性的重要因素，不但影響了美沙冬的效果也影響了美沙冬在體內的血中濃度。與美沙冬作

用的相關基因主要是影響美沙冬代謝酵素、傳遞蛋白(P-glucoprotein; P-gp)與  $\mu$  鴉片類受體這三部份。

美沙冬作用在鴉片類受體中的  $\mu$  受體，所以美沙冬具有止痛的效果，相對也會有成癮與輕微的欣快感，不僅如此美沙冬在體內還受到許多基因調控的相互影響。分成兩個部份來探討，一部份是與美沙冬本身相關連的基因，如美沙冬的代謝基因或美沙冬作用接受調節基因；另一部份是與藥物成癮相關聯的基因，如影響到藥物依賴性的基因或是與戒斷症狀有所關聯的基因。

#### 一、與美沙冬相關聯的基因

##### ***ABCB1***

在細胞膜上有種轉運蛋白稱之為 P-glycoprotein (P-gp)，它是屬於 ATP-binding cassette (ABC) transporter 的一種分型，此類蛋白穿透細胞膜的內外，其中一個亞型稱之為 ATP-binding cassette sub-family B member 1，簡稱為 ABCB1。此蛋白是一種介於細胞膜內外由 1280 個胺基酸所組成的穿膜蛋白，它會將此蛋白的受質由細胞內排出到細胞外，這個的動作需要 ATP 來供應能量，並會使得它的受質在細胞內的濃度降低。如果某藥物為此蛋白的受質就有可能造成此藥物無法在細胞內達到足夠的濃度而造成治療失敗，所以此蛋白又被稱為 multidrug-resistant protein。此蛋白會被發現也是因為 P-gp 在腫瘤細胞中的過度表現而影響了抗腫瘤藥物的作用 (Catia Marzolini et al, 2004)。P-gp 存在體內許多的部位，腸胃道、肝臟、膽管、腎小管甚至卵巢與胎盤都有，而且存在於大腦的血腦屏障與許多組織中(Catia Marzolini et al., 2004)。近年來由於發現部份的抗癌藥物無法達到有

效的治療就是因為該藥物為此蛋白的受質，所以無法讓該藥物發揮應有的效果。P-gp 受到 *ABCB1* 基因的調控，且美沙冬亦為此蛋白的受質，所以就藥物動力學的觀點研究，美沙冬會因為 *ABCB1* 基因的調控而影響 P-gp 的表現，進而影響美沙冬在體內作用的成效。所以美沙冬有可能會因為 P-glycoprotein 的作用使得無法得到正確的劑量，繼而影響整個維持治療的成敗。

早在 2000 年就有個研究在了解 P-glycoprotein 與鴉片類藥物之間的關係。此研究利用缺乏 P-glycoprotein 的 FVB (wild-type Friends virus B) 鼠，進行實驗發現這類的老鼠在使用鴉片類藥物的確可以獲得較一般的老鼠有更強的止痛效果，而在一般的老鼠的大腦中卻有比較高濃度的鴉片類藥物 (Susan J. et al., 2000)。經由此研究也就證實了 *ABCB1* 所調控的 P-glycoprotein 的確會影響鴉片類藥物的藥效與在體內的濃度。

在 2006 年有個研究探討 *ABCB1* 基因上分別位於 61, 1199, 1236, 2677 與 3435 等位置的 SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) 發現這些位置的基因多型性與美沙冬的劑量需求之間並無明顯的關聯 (Janet K et al, 2006)，由於此研究的受試者數量僅有 60 人，所以有可能是此研究無有明顯差異的原因，但在當時此研究仍對於此基因的單倍體型 (haplotype) 提出了可能存在著關聯性的結論。之後另一個 98 位接受美沙冬治療的受試者試驗證實，*ABCB1* 基因上的多型性 rs1128503 (1236C>T) 明顯存在著低劑量與高劑量兩個不同群組之間的差異。若以單倍體型來分析 *ABCB1* 基因，當 rs1045642 C>T, rs2032582G>T/A 與 rs1128503 T>C 此三個 SNPs 上的基因型為 TT-TT-TT 時受試者會有約五倍的機會是屬於高劑量的族群；若此三個 SNPs 的基因型分屬不同鹼基時，則會有三倍的機會是屬於低劑量族

群 (Orna Levran et al., 2007)，也證實了 Janet K 等人在 2006 年當時所提出的理論。

但亦有研究結果提出了相反地看法，S Crettol 等人在一個有 279 位受試者的研究中，測試相同的 5 個 SNPs 卻認為這 5 個 SNPs 所組成的單倍體型 (haplotype) 在劑量的需求方面並無明顯的差異存在 (S Crettol et al., 2008)。此差異存在的原因有可能是因為這兩個研究的受試者數後者為前者的兩倍之大，且後者的研究中，受試者的美沙冬平均需求量亦為前者的 7 倍之多。

在美沙冬的血中濃度方面，Claude Uehlinger, MD 等人收集了 14 位有在接受美沙冬維持治療同時也服用 Quetiapine 的受試者，以代謝酵素和 *ABCB1* 來探討 Quetiapine 與美沙冬併用時，右旋美沙冬在體內的血中濃度會增加，其中發現服用 Quetiapine 的受試者屬於代謝能力較強者 (extensive metabolizer) 的確對增加美沙冬在體內的血中濃度，且其基因型所佔得比例分別為 *ABCB1* rs1045642 T/T (3%)，C/T (23%) 和 C/C (33%)。

## ***CYP2B6***

美沙冬在體內的代謝主要是透過肝臟，而在肝臟的代謝酵素中主要就是 cytochrome P450 家族 (CYP)，其中可分為很多亞型，與美沙冬的代謝最有關聯的酵素亞型分別為 CYP 3A4 與 2B6。當肝臟酵素 CYP3A 此類的酵素活性受到抑制或誘發時都會影響到美沙冬的代謝 (Mohammad RS et al., 2008)，但是因為 CYP 3A4 的基因型在亞洲人種並無顯著差異，所以本研究在代謝酵素方面主要探討 CYP 2B6。美沙冬在體內經過肝臟的代謝後會轉變成 2-ethylidene-1,5-

dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine (EDDP)，而此代謝物主要就是 CYP2B6 的原因造成的。以基因體學的觀點來看，CYP2B6 酵素就是受到 *CYP2B6* 基因的調控，雖然 *CYP3A4* 此酵素在美沙冬的代謝過程也有重要的角色，但是調控的 *CYP3A4* 基因在亞洲人中的基因多型性並沒有很高的比例甚至趨近於零，所以研究美沙冬的基因體學多半將重點放於 *CYP2B6* 基因。在一個 209 個受試者的研究中指出 *CYP 2B6* \*6/\*6 此基因型的人會有(S)-methadone 最高的血中濃度，這也代表著此基因型是屬於較差的代謝型(Crettol S et al, 2005)。

## ***NR1I2***

藥物在體內的代謝除了本身受到代謝酵素的影響之外，藥物與藥物之間的交互作用也是很重要的因素之一，尤其是這些酵素之間會影響許多核內接受體 (nuclear receptor; NR) 的表現，像是 pregnane X receptor (PXR) 就是其中之一，它會因為被藥物誘導使得影響到 CYP 2B6 的代謝。有研究指出，美沙冬會活化 PXR 此路徑使得肝臟代謝酵素的表現受到影響，主要是 CYP 3A4 與 2B6 (Antonia HT et al., 2009)。

## ***OPRM1***

鴉片類在體內有許多種的接受體，這些接受體是屬於一種 G-protein-coupled receptor。這類接受體主要可分為四類，分別為 delta ( $\delta$ )、kappa( $\kappa$ )、mu ( $\mu$ )與 nocieptin 接受體 (Corbett AD et al., 2006)。美沙冬主要就是作用在  $\mu$  接受體。此接受體又可分為  $\mu_1$  與  $\mu_2$  兩個分型，其中  $\mu_1$  主要的功能就是止痛與造成藥物的依賴性，而

$\mu_2$  的功能就是與呼吸抑制、縮瞳、興奮感、降低腸胃道的蠕動與造成依賴性等反應有關。對美沙冬而言，它是屬於全面型的  $\mu$  接受體，所以與  $\mu$  接受體相關的作用在使用美沙冬之後都有可能會出現該反應。鴉片類  $\mu$  接受體受到了 *OPRM1*(opioid receptor, mu 1)基因的調控，所以在進行鴉片類相關研究時，此接受體的表現就成了很重要的一部分。此基因上的基因多型性位點以 rs1799971 (118A>G) 被研究的最為廣泛，而且此基因位點的多型性亦被證實在日本族群中與酒精依賴性有所關聯 (Daisuke Nishizawa et al., 2006)。

在一個中國人族群的研究中指出，海洛因的確與 *OPRM1* 的表現是有所關聯 (Dandan Zhang et al., 2007)。336 位漢族人並分析他們 *OPRM1* 上三個基因多型性位點的基因型，發現 rs696522, rs1381376 與 rs3778151 此三個位點的變異的確與海洛因的反應有所關聯。

## 二、與藥物成癮相關聯的基因

### ***DRD2* 與 *ANKK1***

多巴胺接受體 (dopamine receptor) 亦屬於 G-protein-coupled receptor 的一種，此接受體作用時會抑制 adenylyl cyclase 的活性，這樣的結果有可能造成精神方面的問題，也有可能因為多巴胺神經邊緣系統的神經路徑活化，使得多巴胺的分泌增加，而造成了藥物成癮的一種報償作用(rewarding effect)。它的分型  $D_2$  接受體也被研究證實與藥物依賴性有著關聯性。 $D_2$  接受體在體內是由 *DRD2* (dopamine receptor D2)基因進行調控，而就在相鄰的 *ANKK1* (ankyrin repeat and kinase domain containing 1) 基因上有一基因多型性位點極

為靠近 *DRD2* 基因且與部份位點有強烈的連鎖不平衡關係，所以在進行藥物成癮的相關研究時會將此部份一同探討。

以精神醫學的觀點來看，藥物成癮的行為與大腦內的 dopaminergic pathways 有關，其中以 dopamine D2 接受體扮演了最重要的角色。此接受體的調控基因 *DRD2* 基因之前在鴉片類成癮行為與美沙冬替代治療上的研究已非常廣泛，而緊鄰此基因的 *ANKK1* 基因上的基因多型性位點也因為與 *DRD2* 上的基因多型性位點存在著強烈的連鎖不平衡，所以往往這兩個基因上的位點是一同探討的，尤其又以 rs1800497 C>T 與 *DRD2* 基因上基因多型性位點關聯性最為強烈 (Alexandra Doehring et al., 2009)，也有研究證實這些位點的確和鴉片類的成癮與美沙冬替代治療有所關聯性。另一研究也指出 *DRD2* 957C>T 的基因多型性會影響美沙冬維持治療的結果，其中發現當受試者基因型為 C/C 時對於美沙冬維持治療會有較高的比例是沒有效果的 (Severine Crettol et al., 2008)。

### ***GNB3***

G protein beta3 subunit (*GNB3*) 基因會影響 G protein 的表現，之前研究顯示 *GNB3* 基因上位點的多型性會對於人類的代謝有所關聯，尤其是熱量方面的代謝，rs5443 (825C>T) 的多型性變異會讓人體的脂肪代謝變得緩慢而使得肥胖的機會增高。除此之外有研究也顯示 *GNB3* 基因和高血壓之間也是存在著關聯性，rs5443 (825C>T) 的多型性變異對於部份人而言確實會有較高的比例容易有高血壓的問題。正因為 *GNB3* 基因對於人類的血壓會造成影響所以對於使用鴉片類藥物的戒斷症狀應該是有所關聯，研究顯示，接

受美沙冬的受試者在 *GNB3* 基因上的 rs5443 (825C>T) 若有變異時  
在戒斷症狀中的脈搏的確會比未變異者來的高。





### 第三章 研究目的

為了解基因與美沙冬劑量之間的關係，本研究針對美沙冬相關的基因進行全面性的探討。在藥物動力學方面，針對 *ABCB1*、*CYP2B6* 和 *NR1I2* 上的基因多型性位點與美沙冬之關聯性。另一方面，在藥效學方面則是針對 *OPRM1*、*DRD2*、*ANKK1* 和 *GNB3* 上的基因多型性位點進行探討。希望透過本研究能夠提供有關藥物基因體學和美沙冬維持治療個體差異性完整的了解，且在臨床上為戒癮者提供更好的治療。



## 第四章 研究方法

### 第一節 研究對象

#### 1. 受試者背景

接受美沙冬維持治療的戒癮者中，並非每位均會接受完整的療程，常因為個人因素而中斷治療。所有接受美沙冬維持治療的患者，均需經過美沙冬替代療法特別門診的初診評估與血液和尿液的相關檢驗。受試者需簽署相關的人體試驗與藥物基因體學研究的同意書，經由初診評估可行的接受戒癮患者，必須每個月回門診重新進行診察，期間如有藥物使用上的不適或是出現無法忍受的戒斷症狀均可立即回到美沙冬替代療法特別門診重新評估或修改美沙冬的劑量。整個治療期間精神科亦會安排支持性的心理會談或團體治療，以期可以發揮治療的最大效果。

#### 2. 收案與排除條件

##### 收案條件

曾於中國醫藥大學附設醫院接受過美沙冬替代特別門診治療約有 2000 位，從中篩選出了在 2008 至 2009 年兩年期曾接受過美沙冬戒癮治療的患者。

1. 連續超過 3 個月以上，服藥期間沒有間斷者。
2. 在醫院的電子病例與訪談資料中有完整的個人資料者。
3. 在人種分類上屬於漢族。

## 排除條件

1. 治療過程中，需定期進行尿液的藥物篩檢，若有發現仍使用其他鴉片類的藥物則予以排除。
2. 重大內科或神經科疾病、智能障礙、因身體其他障礙而無法配合。



## 第二節 研究設計

此研究為回溯性的世代研究。通過中國醫藥大學附設醫院人體試驗委員會的審查後，透過附設醫院精神醫學部的戒癮門診來進行受試者的收集。

### 1. 基本資料的紀錄

透過電子病例或是初診基本資料表，紀錄每位收案受試者的姓名、病例號碼、美沙冬 DNA 檢體編號、性別、年齡、身高、體重、受試期間美沙冬劑量、肝功能指數、HIV 抗體試驗和膽道酵素 (r-Glutamyl Transpeptidase) 值。

### 2. 基因型的鑑定

經過中國醫藥大學附設醫院人體試驗委員會同意並在病人簽署同意書後，以真空採血管抽取 10 mL 的血液，萃取研究對象之 DNA 樣本，再以聚合酵素連鎖反應 (Polymerase chain reaction, PCR) 為基礎的限制片段長度多型性 (Restriction fragment length polymorphism, RFLP) 與即時聚合酵素連鎖反應 (Real-time PCR) 分別進行受試者的基因型鑑定。

### 第三節 實驗材料與方法

#### 一、實驗材料

本研究所進行之實驗所使用的材料及儀器，其廠牌名、配方如附錄一所列。

#### 二、實驗方法

##### 1. DNA 樣本的採集

利用含有乙二胺四乙酸 (EDTA) 的真空採血管，抽取 10 mL 血液，在 4°C 下以 2000 g 離心 10 分鐘後將血漿分裝於 1.5 mL 的離心管 (Eppendorf) 中，並儲存於 -20°C 的冰箱中；其餘的血球部份儲存於 -20°C 的冰箱中，待萃取 DNA 時，取出解凍。

##### 2. DNA 的萃取

將血球部份由 -20°C 的冰箱中取出，帶其溶解後，加入 20 mL Cell Lysis Buffer 至 50 mL 離心管中，充分混合，在室溫下反應 10 分鐘。在 4°C 下，以 2000 g 離心 15 分鐘。倒掉上清液，再加入 20 mL Cell Lysis Buffer 至 50 mL 離心管中，充分混合後，在 4°C 下，以 2000 g 離心 15 分鐘。倒掉上清液，加入 3 mL Nuclei Lysis Buffer，充分混合。再加入 50  $\mu$ L Proteinase K (10  $\mu$ g/ $\mu$ L)，充分混合。置於 50°C 水浴槽中，搖動水浴隔夜。隔夜自水浴槽取出，靜置待其降至室溫。加入 10 mL Isopropanol，輕輕上下顛倒搖動，使絲狀 DNA 析出後，在 4°C 下，以 2000 g 離心 15 分鐘。將聚集成塊的 DNA 移至 1.5 mL 的離心管 (Eppendorf) 中，加入 1 mL 70% ethanol，在 4°C 下，以 12000 g 離心 15 分鐘。倒掉上清液，再加入 1 mL 70%

ethanol，在 4°C 下，以 12000 g 離心 15 分鐘。倒掉上清液，加入 1 mL DNA rehydration solution，充分混合。最後，待 DNA 溶解後，置於—20°C 的冰箱中儲存，待作進一步分析。

### 3. 基因型鑑定

以 RFLP 進行基因型鑑定的位點分別有

*ABCB1*：rs1128503, rs1045642

*CYP2B6*：rs3745274, rs2279343, rs3211371

*ANKK1*：rs1800497

PCR：

先利用各基因的引發子（primer）進行 PCR，讓基因增幅，其引發子基因序列如下：

C1236T	F	5'-TAT CCT GTG TCT GTG AAT TGC C-3'
	R	5'-CCT GAC TCA CCA CAC CAA TG-3'
C3435T	F	5'-TGT TTT CAG CTG CTT GAT GG-3'
	R	5'-AAG GCA TGT ATG TTG GCC TC-3'
516G>T	F	5'-CTT GAC CTG CTG CTT CTT CC-3'
	R	5'-TCC CTC TCC GTC TCC CTG-3'
785A>G	F	5'-GGC GCT CTC TCC CTG TGA-3'
	R	5'-CCT ACA GTG CTC CCA GAA TA-3'
1459C>T	F	5'-TGA GAA TCA GTG GAA GCC ATA GA-3'
	R	5'-TAA TTT TCG ATA ATC TCA CTC CTG C-3'
TaqI A	F	5'-GCACGTGCCACCATACCC-3'
	R	5'-TGCAGAGCAGTCAGGCTG -3'

825C>T	F	5'-GCT GCC CAG GTC TGA TCC C-3'
	R	5'-TGG GGA GGG TCC TTC CAG C-3'

每支 PCR 反應管總體積為 25  $\mu\text{L}$ ，管中包括 genomic DNA 5  $\mu\text{L}$  (50 ng; 10 ng/ $\mu\text{L}$ )，一對引發子各 1  $\mu\text{L}$  (10 mM)，2.5 mM 去氧核糖核酸 (dNTPs) 混合液 2  $\mu\text{L}$ ，10x 聚合酵素緩衝液 2.5  $\mu\text{L}$ ，25 mM 氯化鎂 3  $\mu\text{L}$ ，Taq 聚合酵素 1 unit (5 unit/ $\mu\text{L}$ )，DMSO 0.5  $\mu\text{L}$ ，滅菌二次蒸餾水 9.8  $\mu\text{L}$ 。

PCR 反應流程為：加熱至 94 $^{\circ}\text{C}$  維持 5 分鐘，使 DNA 變性分離；接著為 PCR 循環反應，循環步驟為 94 $^{\circ}\text{C}$  30 秒，61 $^{\circ}\text{C}$  30 秒（進行 1459C>T 時為 63 $^{\circ}\text{C}$ ；進行 Taq IA 與 825C>T 時為 67.5 $^{\circ}\text{C}$ ），72 $^{\circ}\text{C}$  一分鐘，進行 35 個循環；最後 72 $^{\circ}\text{C}$  維持 5 分鐘，然後冷卻至 16 $^{\circ}\text{C}$ 。

## RFLP

增幅完成後的 DNA 產物分別使用不同的限制酵素進行分析，每管反應總體積為 20  $\mu\text{L}$ ，管中包括 PCR 產物 16  $\mu\text{L}$ ，限制酵素，10x 限制酵素緩衝溶液 2  $\mu\text{L}$ ，100x BSA (bovine serum albumin) 0.2  $\mu\text{L}$ ，最後以滅菌二次蒸餾水將體積加至 20  $\mu\text{L}$ 。

將混合溶液置入 1.5 mL 離心管中，使其完全均勻混合後，將其離心使內容物完全沉於離心管管底，在置於 37 $^{\circ}\text{C}$  的水浴槽中進行切割。將切割完的產物，以 4% 洋菜凝膠包含 4 g 純化洋菜粉、1x TAE 緩衝溶液 100 mL，以微波爐加熱 2 分鐘至完全透明，靜置冷卻後以 1x TAE 緩衝溶液為介質，以 100 伏特電壓下進行電泳。電泳完成

後，在將洋菜凝膠放入溴以化錠 (ethidium bromide) 中染色，之後再以清水稍做清洗，暴露在紫外線下判讀。

rs1128503 (1236C>T) 野生型的產物會形成 269 bp、63 bp 及 35 bp 三個片段，變異型的產物則會形成 269 bp 及 97 bp 兩個片段；rs1045642 (3435C>T) 野生型的產物會形成 158 bp 及 39 bp 兩個片段，變異型則會形成 197 bp 一個片段；rs3745274 (516G>T) 野生型的產物會產生 52 bp 及 152 bp 兩個片段，變異型則會形成 204 bp 一個片段；rs227943 (785A>G) 野生型產物會形成 907 bp、171 bp 及 33 bp 三個片段，變異型則會產生 1074 bp 及 33 bp 兩個片段；rs3211371 (1459C>T) 野生型的產物為 1401 bp 一個片段，變異型則會形成 1185 bp 及 216 bp 兩個片段；rs1800497 (Taq IA) 野生型的產物會形成 325 bp 及 176 bp 兩個片段，變異型則為 501 bp 一個片段；rs5443 (825C>T) 野生型產物為 171 bp 及 142 bp 兩個片段，變異型則為 313 bp 一個片段。



以 Real-time PCR 進行基因型鑑定分析分別有

*ABCB1* : rs2032582

*CYP2B6* : rs45482602

*DRD2* : rs4648317, rs1799978, rs1076560, rs6275

*OPRM1* : rs1799971, rs9479757

### Real-time PCR

預先將各單核酸多型性的探子 (probe) 至於避光離心管中，之後加入 2x 的 master mix (內含 50mM Tris-HCl (pH 9.0); 50mM NaCl ; 5mM MgCl<sub>2</sub> ; 200μM each of dATP, dGTP, dCTP, dTTP ; 10μg activated calf thymus DNA and 0.1mg/ml BSA )，最後加入滅菌二次蒸餾水至總體積為 750 μL。混合均勻後，將 96 孔 PCR 反應盤每個孔均加入 7.5 μL 的混合液，最後再將 2.5 μL 受試者的 genomic DNA 依次分別加入 PCR 反應盤中的反應管內。將 PCR 反應盤封膜防止反應過程蒸發或溢出，使其完全均勻混合後，將其離心使內容物完全沉於離心管管底，且無氣泡以防止影響反應的進行。PCR 反應盤置於 Abi 7900 同步定量核酸偵測系統，設定 PCR 反應流程為：加熱至 50°C 維持 2 分鐘以啟動 master mix 的反應，之後加熱至 95°C 維持 10 分鐘，使 DNA 變性分離；接著為 PCR 循環反應，循環步驟為 92°C 15 秒，60°C 1 分 30 秒，進行 45 個循環；最後利用偵測系統進行基因型的判定。

#### 第四節 統計分析

本研究中的研究結果均以平均值來表示，三個分群之間的劑量分群基因型差異以 pairwise comparisons 中 chi-square test, Fisher's exact test 與 odds ratio 來估算；p 值小於 0.05 視為有統計上有顯著的差異，多重比較使用 Hochberg method 進行校正，基因多型性位點之間的連鎖不平衡利用 chi-square test 進行計算，所有的資料分析軟體均是使用 SAS version 8 (SAS Inc, Cary, NC, USA)。



## 第五章 研究結果

### 第一節 受試者的基本資料

本研究收集自民國九十七年第一季至民國九十八年第二季止，這段期間於中國醫藥大學附設醫院接受美沙冬戒癮治療的患者中固定服藥超過三個月者共 300 人。

男性病患有 245 人，約為女性病患人數的 5 倍，平均身高為 168.86 公分，平均體重為 67.75 公斤，服用美沙冬平均的最大劑量為 74.39 mg / day，平均肝指數 AST 約為 42.85 U/L，平均 ALT 約為 53.47 U/L，與飲酒有關聯的膽道酵素 r-GT 平均約為 39.81 U/L，受試者中罹患後天免疫缺乏症候群所占的比例為 0.02（7 人）。



## 第二節 基因型的測定結果

*ABCB1* 基因型的測定包含了三個基因多型性位點其中 rs1128503 (1236C>T) 經檢測基因型為 C/C 有 13% (n=38), C/T 有 49% (n=140) 而 T/T 占有 37% (n=105); rs1045642 (3435C>T) 經檢測基因型為 C/C 有 37% (n=105), C/T 有 49% (n=139) 而 T/T 占有 14% (n=41), 基因型之判斷方式如圖 5-1 所示; rs2032582 (2677G>T/A) 屬多重變異, 經 real-time PCR 分析檢測結果基因型 G/G 有 21% (n=60)、G/T 有 11% (n=31)、A/T 有 10% (n=29)、A/A 有 14% (n=41)、G/A 有 42% (n=120) 和 T/T 有 1% (n=4)

*CYP2B6* 基因型的測定包含了四個基因多型性位點, 其中 rs3745274 (516G>T) 經 RFLP 分析檢測結果如圖 5-2 所示, G/G 有 64% (n=179)、G/T 有 28% (n=79) 與 T/T 有 8% (n=23); rs2279343 (785A>G) 經 RFLP 分析檢測結果 A/A 有 49% (n=139)、A/G 有 42% (n=119) 與 G/G 有 8% (n=23); rs3211371 (1459C>T) 經 RFLP 分析檢測結果 C/C 有 99% (n=275)、C/T 有 1% (n=3), 基因型 T/T 則無; rs45482602 (777C>A) 經 real-time PCR 分析檢測結果基因型 A/A 為無、A/C 有 3% (n=9) 與 C/C 有 97% (n=276), 如圖 5-4 所示。

*DRD2* 與 *ANKK1* 基因共檢測五個位點, 其中 rs4648317 C>T 經 real-time PCR 分析檢測結果如圖 5-5 所示, T/T 有 17% (n=48)、C/T 有 48% (n=137) 與 C/C 有 35% (n=99); rs1799978 A>G 經 real-time PCR 分析檢測結果 G/G 有 4% (n=11)、A/G 有 29% (n=83) 與 A/A 有 67% (n=191); rs1076560 C>A 經 real-time

PCR 分析檢測結果 A/A 有 19% (n=54)、C/A 有 47% (n=135) 與 C/C 有 34% (n=96)；rs6275 C>T 經 real-time PCR 分析檢測結果 C/C 有 29% (n=82)、C/T 有 50% (n=143) 與 T/T 有 21% (n=60)；*ANKK1* 基因上的 rs1800497 C>T (Taq IA) 經 RFLP 分析檢測結果如圖 5-3 所示，C/C 有 34% (n=94)、C/T 有 49% (n=136) 與 T/T 有 18% (n=50)。

*OPRM1* 基因上檢測兩個位點，其中 rs1799971 (118A>G) 經 real-time PCR 分析檢測結果 A/A 有 48% (n=138)、A/G 有 42% (n=120) 與 G/G 有 9% (n=27)；rs9479757 G>A 經 real-time PCR 分析檢測結果無 A/A 此基因型，A/G 有 8% (n=23) 另 G/G 有 92% (n=262)，基因型的鑑定如圖 5-6 所示。

*GNB3* 基因上以 RFLP 檢測 rs5443 (825C>T) 此基因多型性位點，其中基因型 T/T 有 25% (n=72)、C/T 有 45% (n=127) 與 C/C 有 30% (n=85)。

經分析結果顯示此 15 個基因多型性位點中共有 11 組二基因座間處於連鎖不平衡，如表 1-1 與表 1-2 所示，其中位於 *ABCB1* 基因上的 rs1128503 (1236C>T) 與 rs2032582 (2677G>T/A) ( $p<0.0001$ )，rs1045642 (3435C>T) 與 rs2032582 (2677G>T/A) ( $p<0.0001$ )；位在 *CYP2B6* 上的有 rs3745274 (516G>T) 與 rs2279343 (785A>G) ( $p<0.0001$ )，rs3211371 (1459C>T) 與 rs45482602 (777C>A) ( $p=0.0013$ )；*DRD2* 與 *ANKK1* 為兩相鄰基因，其中位於 *ANKK1* 上的 Taq IA 與位於 *DRD2* 上的 rs1076560 C>A 和 rs6275 C>T 分別有連鎖不平衡存在著，p 值同為小於 0.0001。而

位於 *DRD2* 基因上的四個位點彼此之間也兩兩存在著連鎖不平衡，其 p 值均小於 0.0001。

### 第三節 基因型與劑量的關係

利用單變數相關性檢定，以低劑量為基準計算，並將最大藥物劑量分類視為順序型變數進行卡方檢定。

以基因型方面進行分析，如表 2 所示，在低劑量與中劑量的比較在 *CYP2B6* 上的 rs3745274 (516G>T) 和 *DRD2* 基因上的 rs6275 (939C>T) 此二位點中存在顯著差異。在低劑量與高劑量的比較在 *ABCB1* 基因上的 rs1045642 (3435C>T)、*CYP2B6* 基因上的 rs3745274 (516G>T) 與 *DRD2* 基因上的 rs1799978 A>G 和 rs6275 C>T 等四個位點中存在高劑量與低劑量顯著差異。

以基因多型性位點上的鹼基序列進行分析，如表 3 所示，在低劑量與中劑量的比較中，序列在 *ABCB1* 基因上的 rs1045642 (3435C>T) 與 *CYP2B6* 基因上的 rs3745274 (516G>T) 兩位點中存在顯著差異；在低劑量與高劑量的比較中，序列在 *ABCB1* 基因上的 rs1045642 (3435C>T)、*CYP2B6* 基因上的 rs3745274 (516G>T) 與 *DRD2* 基因上的 rs1799978 A>G 和 rs6275 C>T 等四個位點中均存在顯著差異。在中劑量與高劑量的比較，序列在 *ABCB1* 基因上的 rs1045642 (3435C>T) 與 *DRD2* 基因上的 rs1799978 A>G 兩位點中存在顯著差異。

以 Hochberg 方法校正最大藥物劑量分類與基因型和位點序列之間關係的多重比較，結果顯示最大藥物劑量分類不論是基因型或是位點序列的關係在 rs1045642 (3435C>T)、rs3745274

(516G>T)、rs1799978 A>G 與 rs6275 C>T 等四個位點中均存在顯著差異。

最後結果顯示，不論是基因型或是位點序列的分析中，藥物劑量的分類與 *ABCB1* 基因上的 rs1045642 (3435C>T)、*CYP2B6* 基因上的 rs3745274 (516G>T) 還有 *DRD2* 基因上的 rs1799978 A>G 與 rs6275 C>T 等四個位點存在著顯著差異。

根據之前連鎖不平衡檢定的結果如表 1-1 與表 1-2 所示，將位於相同基因且處於連鎖不平衡之基因座進行單倍體基因型 (haplotype) 的分析，共有十組比較分析：(1) rs1128503 (1236T>C) - rs2032582 (2677G>T/A)；(2) rs1045642 (3435C>T) - rs2032582 (2677G>T/A)；(3) rs1128503 (1236T>C) - rs1045642 (3435C>T) - rs2032582 (2677G>T/A)；(4) rs3745274 (516G>T) - rs2279343 (785A>G)；(5) rs3211371 (1459C>T) - rs45482602 (777C>A)；(6) rs4648317 C>T-rs1799978 A>G；(7) rs1799978 A>G-rs1076560 C>A；(8) rs1076560 C>A-rs6275 C>T；(9) rs4648317 C>T-rs1799978 A>G-rs1076560 C>A-rs6275 C>T；(10) rs1800497 (2137C>T) - rs4648317 C>T-rs1799978 A>G-rs1076560 C>A-rs6275 C>T。其中 (2)、(3)、(4)、(6)、(8)、(9) 與 (10) 在結果顯著下再進行多重比較發現單倍體基因型與藥物劑量分類間存在統計上顯著差異，且進一步經過多重比較發現此差異源自於低劑量與高劑量和中劑量與高劑量在之分佈頻率不同。在 *ABCB1* 基因上的三個位點 rs1128503 (1236C>T) - rs1045642 (3435C>T) - rs2032582 (2677G>T/A) 所組成的單倍體基因型為 CTG 時低劑量與高劑量之間存在著顯著差異 (OR=33.00; p=0.0073)，中劑量與高劑量也存在

著顯著差異 (OR=19.800; p=0.0087) 如表 4-1 所示；當基因型為 TTG 時低劑量與高劑量之間存在著顯著差異 (OR=20.000; p=0.0153)，中劑量與高劑量之間也存在著顯著差異 (OR=60.000; p=0.0006)；CYP2B6 基因上的兩個位點 rs3745274 (516G>T) - rs2279343 (785A>G) 所組成的單倍體基因型為 GA 時，低劑量與中劑量或高劑量之間均存在著顯著差異 (OR<sub>中/低</sub>=2.868, p<0.0001; OR<sub>高/低</sub>=3.028, p=0.0004) 如表 4-2 所示；當單倍體基因型為 GG 時，低劑量與中劑量或高劑量之間均亦存在著顯著差異 (OR<sub>中/低</sub>=2.705, p=0.0035; OR<sub>高/低</sub>=2.500, p=0.024)；在 DRD2 基因上的四個位點 (rs4648317 C>T-rs1799978 A>G-rs1076560 C>A-rs6275 C>T) 組成的單倍體基因型為 CGCT 時低劑量比高劑量存在顯著差異 (OR=0.099, p=0.0002)，中劑量比上高劑量亦存在顯著差異 (OR=0.142, p<0.0001)；單倍體基因型為 CGAC 時低劑量比高劑量存在顯著差異 (OR=0.006, p<0.0001)，中劑量比上高劑量亦存在顯著差異 (OR=0.018, p<0.0001)；單倍體基因型為 TACT 時低劑量比高劑量存在顯著差異 (OR=0.008, p<0.0001)，中劑量比上高劑量亦存在顯著差異 (OR=0.024, p=0.0004)；單倍體基因型為 TGAC 時低劑量與高劑量之間也是存在著顯著差異 (OR=0.032, p<0.0001)；而當單倍體基因型分別為 TGCC 與 TGAC 時中劑量比上高劑量也都存在著顯著差異 (TGCC：OR=8.324, p=0.0066；TGAC：OR=0.095, p<0.0001)。相鄰於 DRD2 基因的 ANKK1 上游基因上 rs1800497 C>T (Taq IA) 位點與 DRD2 四個位點有著連鎖不平衡當此五個位點所組成的單倍體基因型為 CCGAC、CTGAC 與 TCGCT 時低劑量與高劑量之間存在著顯著差異 (CCGAC：



OR=0.004,  $p < 0.001$  ; CTGAC : OR=0.043,  $p = 0.0004$  ; TCGCT :  
OR=0.133,  $p = 0.0214$  ) 。



## 第六章 研究討論

### 第一節 受試者的基本資料分析

美沙冬維持治療是目前全球在鴉片類藥物戒癮治療使用最為廣泛的方法。美沙冬本身藥物的特性與成本相對較低加上使用方便種種因素也讓美沙冬除了戒癮使用在國外的疼痛治療的方面亦有廣泛使用的趨勢。本研究利用電腦資料回溯收集了在中國附設醫院接受戒癮治療的患者中符合收案條件的受試者，初診過程除了接受精神科醫師的治療評估亦有肝功能指數、後天免疫缺乏症候群檢驗還有定期的藥物篩檢以確保接受治療的病患在這段期間並不會再接觸其他鴉片類的藥物。

以目前台灣社會環境而言，接受美沙冬維持治療的病患相對的生活環境較為複雜的比例偏高，所以初診過程所進行的抽血檢驗數值無法確保為病患的平均狀態。進一步分析受試者的基本資料，其中男性與女性的比例約為五比一，顯示目前台灣接受美沙冬治療的男性仍多於女性。就美沙冬藥物基因體學的研究目前並無性別方面的因素會對於研究結果有所差異，所以這樣的比例並不影響本研究的結果分析。

## 第二節 美沙冬劑量與相關聯基因多型性的關係

美沙冬維持治療的門診病患在開始接受治療的起始劑量一般為 20 mg/day 開始，再依據病患使用的情況與戒斷症狀的產生與接受度來進行劑量的調整，所以整個研究過程中，在收集病患的劑量資料時，必須確保該病患具有長期且穩定服藥的基本條件。服藥初期，除了藥物本身作用的影響之外，受試者本身是否仍繼續服用鴉片類藥物亦會有影響，所以基於接受美沙冬門診治療的受試者必須定期檢測尿液是否有毒品反應，在此限制之下，納入研究範圍的受試者不會是初診患者，受試者初期所服用的劑量亦不進行分析。

美沙冬以藥效學的觀點來看，它主要作用人體的中樞神經系統，但是它在體內的傳送與代謝卻受到 P-gp 很大的影響，而且 *ABCB1* 基因調控了整個 P-gp 蛋白的表現與功能，在這樣的情況之下 *ABCB1* 基因如果出現了變異就會影響 P-gp 蛋白對美沙冬的作用。

本研究在 *ABCB1* 基因上的分析三個基因多型性的位點，其中僅 rs1045642 (3435C>T) 在高劑量與低劑量之間存在著差異，但是在白種人的族群中 *ABCB1* 基因上的 rs1045642 (3435C>T) 也是常見的基因多型性位點，而且在本研究中，此位點的序列或是基因型在接受美沙冬戒癮治療與對照組之間並沒有明顯的差異存在，所以有可能是 rs1045642 (3435C>T) 此位點的變異加強了 P-gp 蛋白的作用與表現，如同在本研究中所呈現，此位點如果沒有發生變異，則會有比較高的機會是屬於低劑量的族群。所以推測當此位點發生變異時，提昇了體內甚至是大腦外血腦屏障 (blood-brain barrier) 這些組織中的 P-gp 蛋白表現，美沙冬在組織中不易獲得有效的作用，所以對於美沙冬的劑量需求也就升高。

*ABCB1* 單倍體基因型的分析，以本研究的三個位點而言，這三個位點在 *ABCB1* 基因上具有強烈的連鎖不平衡關係，所以當 rs1128503 (1236C>T)、rs2032582 (2677G>T/A) 與 rs1045642 (3435C>T) 分別所代表的基因型為 CGT 時，受試者會有比較高的機會是屬於高劑量族群。相較於 Janet K. Coller 等人的研究，除了上述三個位點並加入 61A>G 與 1199G>A 合併分析時，CTTAG 的單倍體基因型是明顯落在低劑量族群中，但是 61A>G 與 1199G>A 之間的連鎖不平衡關係相較於另外三個位點來的強烈，所以相較於本研究與國外的研究差異在於 rs2032582 (2677G>T/A) 此位點的不同序列造成了不同的結果。Orna Levran 等人在 2008 年的研究指出，他們分析了 *ABCB1* 基因上的九個位點，當受試者的 rs1045642 (3435C>T) 這個位點序列變異為 T 時，所需的美沙冬劑並沒有明顯比 C 序列時來的高，相較於本研究此位點的序列分析顯示在 C 序列時會有比較高的比例是屬於低劑量的族群。他們也分析和本研究相同三個位點的單倍體序列分析，當此三個位點為 TTT 時會有五倍的機會是需要比較高劑量的美沙冬，但是該研究的美沙冬受試者僅分為低劑量與高劑量兩個族群，且受試者為 109 位猶太人種，這些差異可能造成了與本研究的差異。

目前 *ABCB1* 單倍體基因型在美沙冬戒癮治療中的文獻仍屬有限，不同族群之間的差異也有可能有著不同的結果，這些不一致的結果也暗示著 *ABCB1* 基因上 rs1045642 (3435C>T) 這個位點的變異並無法單獨解釋造成 p-gp 蛋白表現量之差異，且嚴格說來此位點的基因多型性對 p-gp 蛋白功能的影響目前仍無定論；在 P-gp 表現量方面，高加索人的研究顯示，帶有 TT 基因型的個體其腸道 P-gp 的表現量顯著較帶有 CC 基因型的個體低 (Hoffmeyer et al., 2000)，

而在健康日本人的研究中顯示，帶有 TT 基因型之個體其腸道之 P-gp 表現量顯著較帶有 CC 或 CT 基因型之個體高 (Nakamura et al., 2002)。在白種人的研究則顯示 rs1045642 (3435C>T) 此位點的基因型與腸道中 P-gp 的表現量並無顯著的相關 (Siegmund et al., 2002)。而且 rs1045642 (3435C>T) 是一個不會造成胺基酸序列改變之基因多型性位點 (Hoffmeyer et al., 2000)，所以這樣的差異可以繼續在未來做進一步的研究。

這三個具有強烈連鎖不平衡關聯性的位點，代表此三個位點應視為一個複合體，其他研究也顯示此複合體在藥物基因學研究之重要性 (Chowbay et al., 2003; Hitzl et al., 2004; Johne et al., 2002; Kroetz et al., 2003; Tang et al., 2002)。此外，Goldsten 等人研究指出人類基因體是由許多連鎖不平衡的區塊 (block) 所組成，所以分析 *ABCB1* 基因的單倍體基因型會比單點基因型更有意義。

在戒癮治療中所使用的美沙冬它是一種由 (R) 型與 (S) 型組成具有消旋性 (racemic) 的液體，在體內通常發揮作用的為 (R) 型這個部份。到了體內之後由於個體化的差異所以藥物的分佈與代謝會有不同的差異存在，在代謝方面主要還是透過肝臟與腸道來進行，如果測量美沙冬在體內的濃度變化，個體性的差異就成了很大的因素，有研究指出測量 (R) 型美沙冬在血中濃度最低點時個體之間的差異可以造成 32 倍的差異，測量 (S) 型美沙冬在血中濃度最低點時甚至可以差至 115 倍；而測量美沙冬 (R) 型與 (S) 型在體內最高點血中濃度時之間的差異就沒有如此之大了。這樣的結果代表著美沙冬在體內的代謝過程中，應該是同時受到了多種蛋白的調控，也因為這些蛋白轉而影響美沙冬的動力學，所以個體之間也就存在著這樣的差異。調控肝臟代謝酵素中 CYP 2B6 的基因有研究

指出對於美沙冬的代謝過程中是很重要的貢獻者，尤其是 *CYP2B6* 基因型對 (S) 型美沙冬的代謝有著明顯的影響。也就是說，代謝酵素 *CYP2B6* 對於非活化的 (S) 型美沙冬具有較高的光學選擇性 (stereoselectivity)，這樣的結果進而影響鴉片類  $\mu$  接受體的活性 (Severine Crettol et al., 2006)。

之前的研究指出當 *CYP 2B6* 基因上 rs3745274 (516G>T) 此基因多型性位點的基因型為 TT 時，(S) 型美沙冬在體內的濃度是明顯高於其他基因型 ( $p=0.001$ )；(R) 型美沙冬雖然沒有明顯的差異但是亦可發現這樣的趨勢 ( $p=0.07$ )。本研究中分析了 *CYP2B6* 基因上 rs3745275 (516G>T)、rs2279343 (785A>G)、rs3211371 (1459C>T) 和 rs45482602 C>A 等四個位點，其中 rs3211371 (1459C>T) 和 rs45482602 C>A 兩位點之間具有明顯的連鎖不平衡關係 ( $p=0.0013$ )，但是此兩位點在進行劑量分群的分析中都沒有顯著的差異，有可能與 rs3211371 (1459C>T) 此位點在亞洲人種的變異比例本來就比較低 (0.3-1.1%) 有關。而 rs3745275 (516G>T) 和 rs2279343 (785A>G) 這兩個位點之間亦存在著明顯的連鎖不平衡關係 ( $p<0.0001$ )，其中 rs3745275 (516G>T) 的統計結果分析顯示當受試者此位點產生變異時則會有較高的機會是屬於低劑量族群，也就是說受試者在低劑量的情況之下就可以達到有效的血中濃度，與國外的研究顯示此位點變異者的血中濃度較高是相符合的。在單倍體的基因型分析方面，當受試者上述兩的位點的基因型不論是 GA 或是 GG 時都會需要比較高的美沙冬劑量。本研究因為是採回溯性的方法研究，所以無法再抽取受試者的血液進行血中濃度測量。但可以推論得知在 *CYP 2B6* 基因上 rs3745275 (516G>T) 此位點的變異對於美沙冬劑量的需求具有關鍵性的影響因素。

鴉片類藥物濫用在大腦中會刺激 reward pathways，增加多巴胺 (dopamine) 在大腦中的釋放，所以過度的釋放多巴胺終至造成 reward-deficiency syndrome 的出現，這個現象會降低多巴胺接受體的訊息傳遞，我們人體為了彌補此時多巴胺的不足，就有可能會出現一些重複性的行為，當然也包括一些物質的濫用 (Alexandra Doehring et al., 2008)。之前有許多 *DRD2* 與 *ANKK1* 基因和藥物成癮方面的研究，這些研究結果也明顯指出 *DRD2* 蛋白的表現與功能會影響鴉片類藥物成癮的風險，當然也包括美沙冬戒癮治療中對於劑量的需求。此外相鄰 *DRD2* 基因的 *ANKK1* 基因上的 rs1800497 C>T (Taq IA) 這個基因多型性位點的變異會造成美沙冬戒癮治療的效果變差 (Lawford BR et al., 2000)。本研究在 *DRD2* 基因與 *ANKK1* 基因上一共探討了五個基因多型性位點，其中發現 rs1799978 (-214A>G) 與 rs6275 (939C>T) 在低劑量與高劑量之間存在顯著差異，代表著這兩個位點的野生型 (wild type) 有比較高的機會是屬於低劑量族群，其中 rs6275 (939C>T) 此位點的結果與 Alexandra Doehring 等人提出的研究結果相符合，此外他們還利用 Cox 回歸分析的方式發現當 rs6275 (939C>T) 發生變異時，受試者需要較長的時間才有辦法達到所需的每日最大劑量，但是這個基因多型性位點並不會造成胺基酸的改變，有可能的原因為同在 *DRD2* 基因上這個位點與它相近的另一個 rs6277 C>T 位點之間有連鎖不平衡的關聯性存在，而 rs6277 C>T 的變異會造成 mRNA 的穩定度降低，也就使得 *DRD2* 蛋白的合成減少，也就降低了 *DRD2* 接受體的表現。但是 Crettol S 等人曾研究指出 rs6277 C>T 此位點的野生型 C 序列在戒癮治療中會提高受試者對治療反應失效的比例。由於本研

究並未將 rs6277 C>T 加入分析所以僅能就此位點與 rs6275 (939C>T) 之間進行推論。

本研究中在 *DRD2* 基因上的四個基因多型性位點 rs4648317 C>T、rs1799978 A>G、rs1076560 C>A 和 rs6275 C>T 與 *ANKK1* 上的 rs1800497 C>T (Taq IA) 之間均存在著連鎖不平衡的關聯，所以在進行單倍體基因型分析可以一併探討。僅就 *DRD2* 基因上的四個位點進行分析時，結果顯示當這四個位點基因型分別為 TAAC、TACT、CGAC 與 CACT 時受試者有較高的機會是屬於低劑量族群的，而且與高劑量相比是有顯著的差異，再加上 *ANKK1* 上的 rs1800497 C>T (Taq IA) 位點一同分析，則僅剩 CCGAC 此單倍體基因型在低劑量與高劑量之間存在顯著差異 (OR=0.004,  $p<0.0001$ )。如果將 *DRD2* 基因上的四個位點進行兩兩分析時，也的確可以得到當 rs1076560 C>A 和 rs6275 C>T 兩位點的基因型為 A/C 和 C/T 時，低劑量與高劑量出現了顯著的差異 (A/C : OR=0.025,  $p<0.0001$  ; C/T : OR=0.013,  $p<0.0001$ )。

在鴉片類成癮治療的基因體學研究方面，*OPRM1* 基因也是常被關注的一部分，尤其是此基因上的 rs1799971 (118A>G) 位點也被證實與鴉片類藥物的依賴性有所關聯 (Bart G et al., 2004; Drakenberg K et al., 2006)，本研究中關於 *OPRM1* 基因共檢測了兩個位點，rs1799971 A>G 與 rs9479757 G>A，根據統計的結果校正之後顯示在兩位點上並沒有顯著的差異存在，但是在 rs1799971 A>G 這個位點上仍可發現有著當此位點發生變異時受試者有較高的機會是屬於高劑量族群這樣的趨勢存在著。在 *OPRM1* 基因上的 rs1799971 A>G 此位點是否與藥物成癮的劑量之間是否有關聯性的研究結果目前並非一致，早期有些研究即指出此位點與物質成癮或是海洛因與酒精依



賴的關係上並無明顯的關聯性 (Gelernter et al., 1999; Franke et al., 2001)。但另有研究指出，當 rs1799971 A>G 發生變異時，會造成  $\mu$ -鴉片類受體的一個胺基酸由 Asparagine 轉變為 Aspartate，而這樣的改變的確會使得鴉片類藥物的效力降低 (Lotsch J et al., 2005)，在本研究中此位點發生變異帶 G/G 此基因型的比例僅占 9%，這有可能是無法產生明顯差異存在的原因之一，但還是可以看出此位點的變異的確有可能會造成美沙冬劑量需求增大的趨勢。

透過本研究的結果顯示美沙冬戒癮治療，與 *ABCB1*、*CYP2B6*、*DRD2* 與 *ANKK1* 等基因有著關聯性，雖然與 *OPRM1* 或 *GNB3* 等基因無法得到顯著的關聯，但有可能是因為在受試者的數量上仍不足夠，與我們僅在這些基因上的所進行檢測少數的位點，所以無法獲得足夠的證據顯示相關性，這部份的原因與機轉目前的研究仍有限所以期待將來有更多的研究繼續探討。

### 第三節 研究限制

- 一、本研究透過回溯性的方法去收集受試者的服藥紀錄，也透過電子病歷系統來獲得受試者的檢驗檢查報告，部份受試者在查詢過程中發現已經停止接受治療，原因往往無從得知與查證，所以無法部份資料無法獲得更新訊息與查證。
- 二、研究時間範圍內受試者均有尿液篩檢的檢查，以確保這段期間沒有服用其他鴉片類藥物，但是目前台灣毒品種類繁多，無法一一篩檢，實有可能受試者仍服用其他非鴉片類藥物卻無法得知的情況出現。在受試者進行尿液篩檢的過程中醫院礙於人力的因素無法保證受試者採集尿液的過程是否完全符合規定，這樣的結果的確有可能會造成在收集受試者的過程中出現不符收案條件卻仍參與本研究的情況出現。



## 第七章 結論與未來展望

### 第一節 結論

透過本研究分別從藥物動力學與藥效學的方面來探討與美沙冬的相關基因 (*ABCB1*、*CYP 2B6*、*OPRM1*、*DRD2*、*ANKK1* 與 *GNB3*) 與美沙冬劑量之間的關係，共自中國附醫接受美沙冬戒癮治療門診的 300 位受試者，進行基因檢測與資料分析。

本研究結果顯示在 *ABCB1* 上的 rs1045642 C>T，其發生變異的基因型中為 heterozygous C/T 時所佔得比例為 49%，而此族群與未發生變異的 homozygous C/C 與 T/T 進行比較時可以發現，當高劑量與低劑量進行相比較時，C/T 基因型的受試者會有較大的機會屬於高劑量族群。在 *CYP 2B6* 基因上的 rs3745274 G>T，發生變異帶有 G/T 與 T/T 基因型的比例為 36%，且發生變異時受試者會有比較大的機會是屬於低劑量族群。在 *DRD2* 與 *ANKK1* 基因方面，rs1799978 A>G 發生變異帶有 A/G 與 G/G 基因型的比例為 33%，且當發生變異時會有比較大的機會是屬於高劑量族群，而與 *ANKK1* 基因上的 rs1800497 C>T (Taq IA) 進行單倍體基因型分析時可以發現當 *ANKK1* 基因上的 rs1800497 C>T 與 *DRD2* 基因上的 rs4648317 C>T、rs1799978 A>G、rs1076560 C>A 與 rs6275 C>T 基因型為 CCGAC 時會有明顯在的差異落在低劑量族群中。

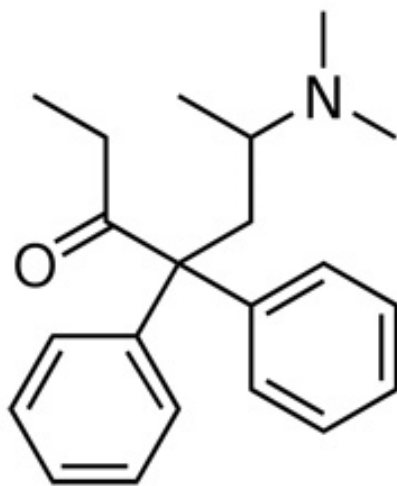
所以在美沙冬劑量的調整上，可以依據本研究所得到的結果，只要獲得受試者的基因型，再進行基因多型性位點的比較，就可以選擇合適的美沙冬劑量，避免副作用與戒斷症狀的產生。

## 第二節 未來展望

本研究進行了與美沙冬相關聯基因的部份位點基因多型性的研究與分析，此外近期也陸續有研究指出從鴉片類藥物戒斷症狀或是以精神醫學的角度來探討其他與美沙冬相關的基因，如 *KCNJ6* (*Kir3.2*) 基因會影響 Inward-rectifier type potassium channel 的通透而影響美沙冬劑量 (Jorn Lotsch et al., 2010)，事實上與美沙冬相關聯的基因可能多達上百種，所以進行更多方面基因的探體實屬必要以獲得更完整的了解。此外，本研究的收案對象僅限於台灣中部地區的受試者，欲探討基因多型性對美沙冬之影響時，應擴大受試者群體數，甚至應該進行跨種族的大型族群研究，以徹底了解基因多型性對美沙冬藥物或是劑量的影響。



## 第八章 圖表與說明



(*RS*)-6-(Dimethylamino)-4,4-diphenylheptan-3-one

圖 2-1 美沙冬(methadone) 之結構式(Calvero, 2009)

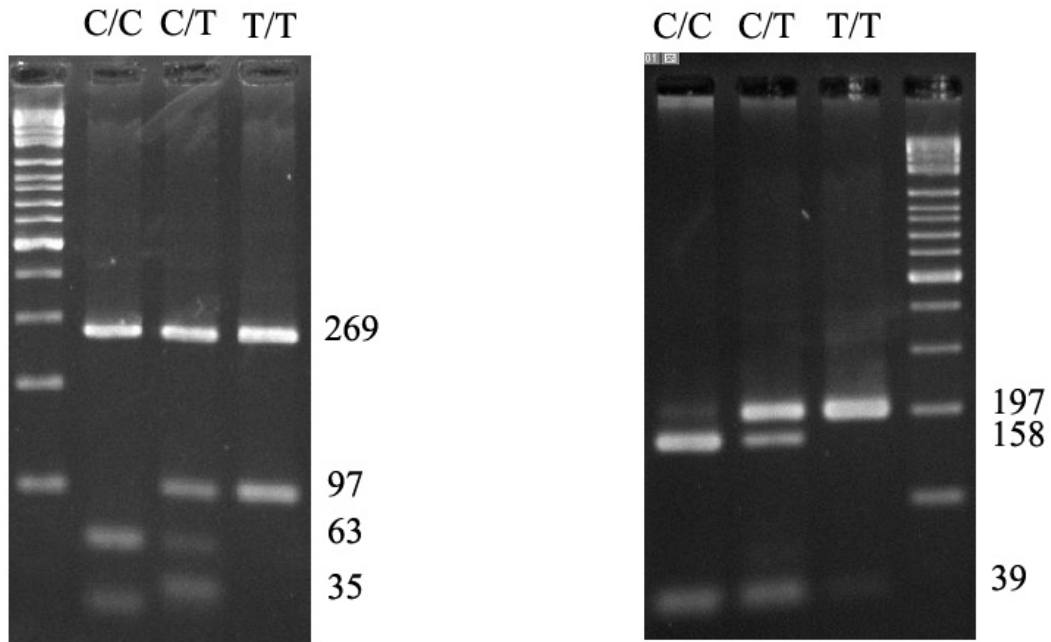


圖 5-1 RFLP 分析之 *ABCB1* 基因多型性鑑定

*ABCB1* 基因上 rs1128503 (1236 C>T) 野生型的產物會形成 269 bp、63 bp 及 35 bp 三個片段，heterozygous 變異型的產物會形成 269 bp、97 bp、63 bp 及 35 bp 四個片段，而 homozygous 變異型產物會形成 269 bp 及 97 bp 兩個片段。rs1045642 (3435 C>T) 野生型的產物會形成 197 bp、158 bp 及 39 bp 三個片段，heterozygous 變異型的產物會形成 197 bp、158 bp 及 39 bp 三個片段，而 homozygous 變異型產物會形成 197 bp 及 39 bp 兩個片段。

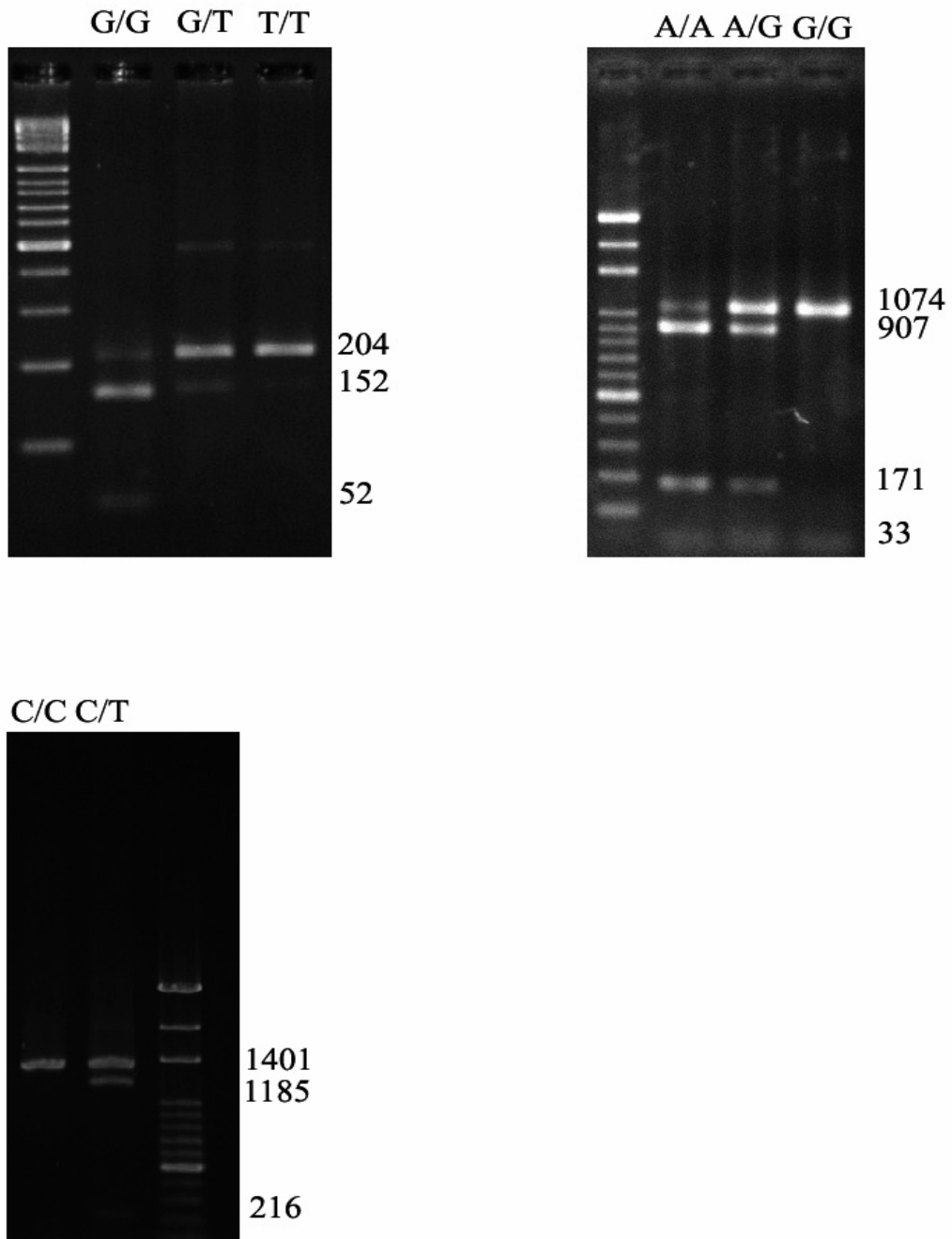


圖 5-2 RFLP 分析之 *CYP 2B6* 基因多型性鑑定

*CYP 2B6* 基因上 rs3745274 (516 G>T) 野生型的產物會形成 152 bp 及 52 二個片段，heterozygous 變異型的產物會形成 204 bp、152 bp 及 52 bp 三個片段，而 homozygous 變異型產物會形成 204 bp 一個片段。rs2279343 (785 A>G) 野生型的產物會形成 907 bp、171 bp 及

33 bp 三個片段，heterozygous 變異型的產物會形成 1074 bp、907 bp、171 bp 及 33 bp 四個片段，而 homozygous 變異型產物會形成 1074 bp 及 33 bp 兩個片段。rs3211371 (1459 C>T) 野生型的產物會形成 1401 bp 一個片段，heterozygous 變異型的產物會形成 1401 bp、1185 bp 及 216 bp 三個片段，而 homozygous 變異型產物會形成 1185 bp 及 216 bp 兩個片段。





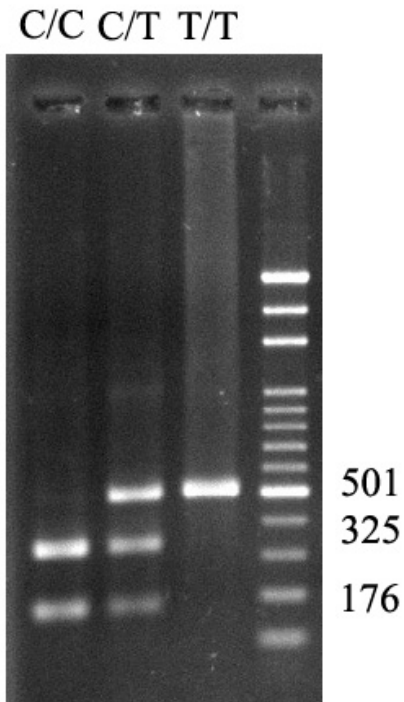


圖 5-3 RFLP 分析之 *ANKK1* 基因多型性鑑定

*ANKK1* 基因上 rs1800497 C>T (Taq IA) 野生型的產物會形成 325 bp 及 176 二個片段，heterozygous 變異型的產物會形成 501 bp、325 bp 及 176 bp 三個片段，而 homozygous 變異型產物會形成 501 bp 一個片段。

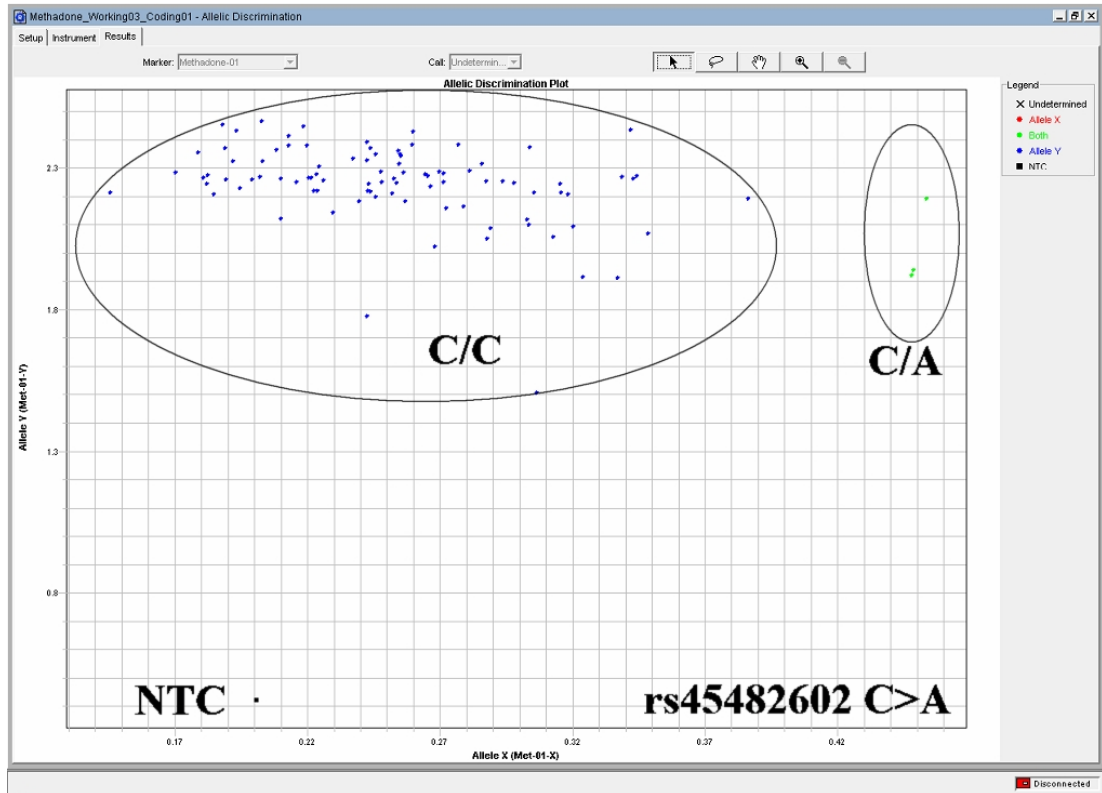


圖 5-4 Real-time PCR 分析之 *CYP 2B6* 基因多型性鑑定

Real-time PCR 分析 *CYP 2B6* 基因上 rs45482602 C>A，結果顯示受試者多數為野生基因型，僅少數發生發生變異。

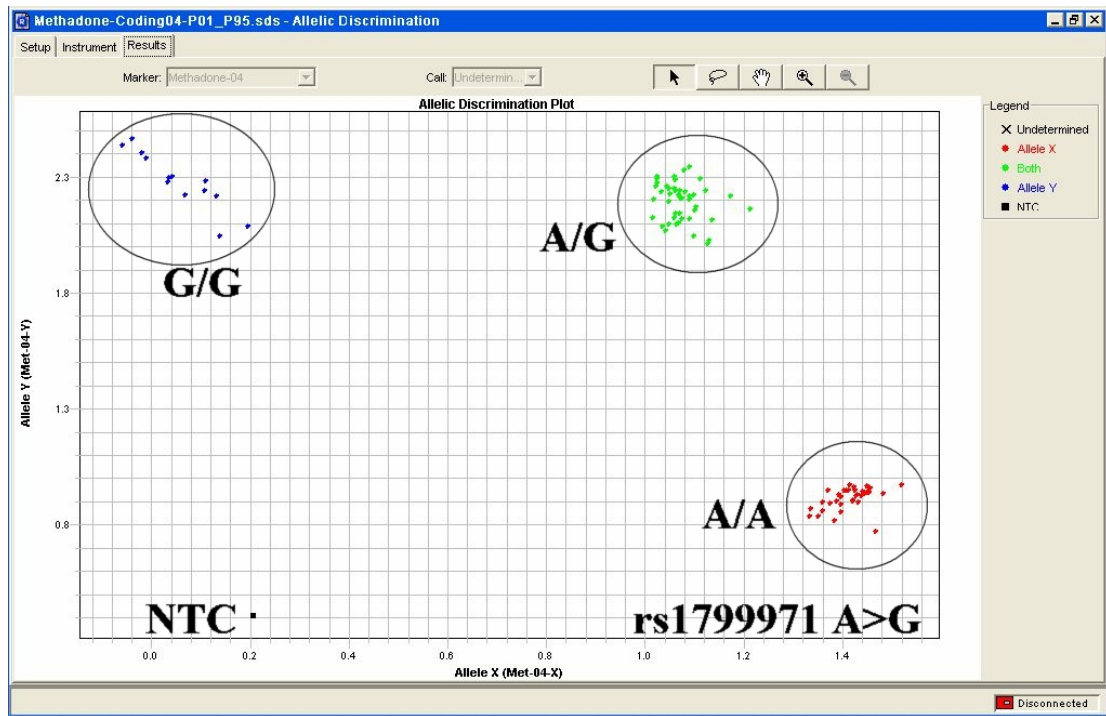


圖 5-5 Real-time PCR 分析之 *GNB3* 基因多型性鑑定

Real-time PCR 分析 *OPRM1* 基因上 rs1799971 A>G，結果顯示受試者多數為變異的基因型。

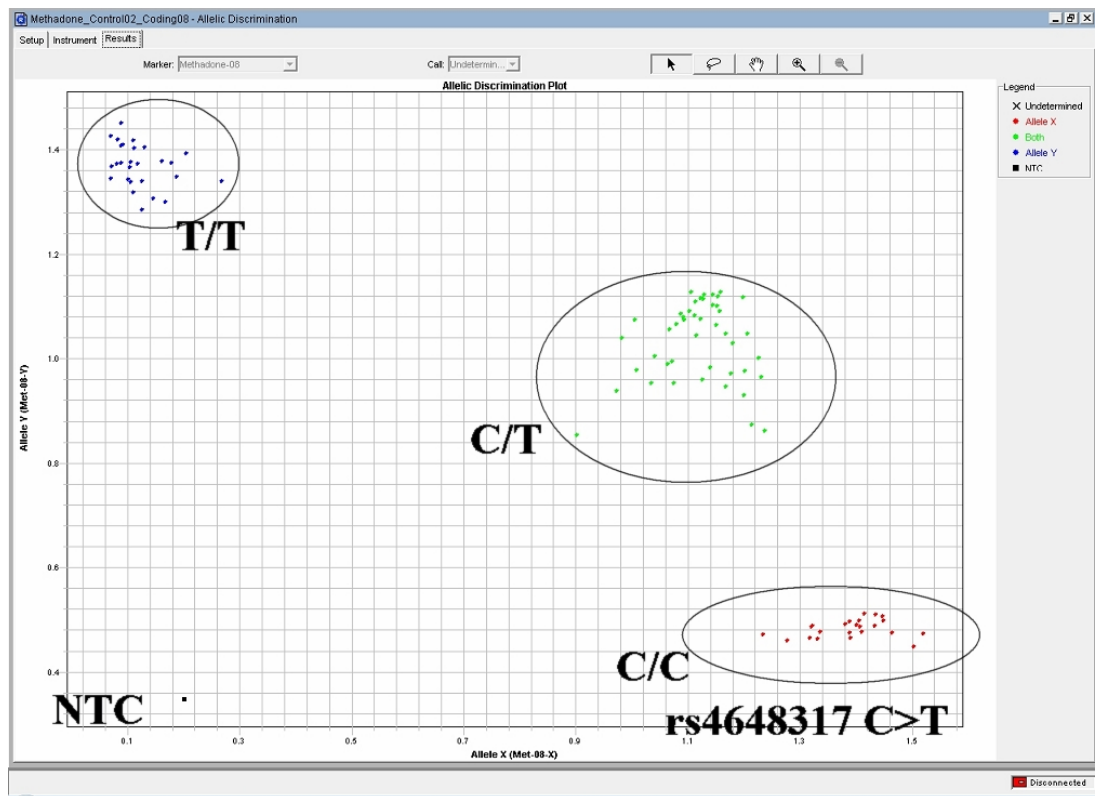


圖 5-6 Real-time PCR 分析之 *OPRM1* 基因多型性鑑定

Real-time PCR 分析 *DRD2* 基因上 rs4648317 C>T，結果顯示受試者多數為變異的基因型。

表 1-1 基因多型性位點 allele 之連鎖不平衡檢定

基因座 1	基因座 2	allele				
		自由 度	$X^2$	p 值	顯著水 準 <sup>a</sup>	顯著 與否
rs1128503	rs1045642	1	4.6615	0.0308	0.0036	
rs1128503	rs2032582	2	26.2892	<0.0001	0.0036	*
rs1128503	rs3745274	1	1.5431	0.2142	0.0036	
rs1128503	rs2279343	1	1.3363	0.2477	0.0036	
rs1128503	rs3211371	1	0.2038	0.6517	0.0036	
rs1128503	rs45482602	1	0.0736	0.7862	0.0036	
rs1128503	rs1800497	1	1.0396	0.3079	0.0036	
rs1128503	rs5443	1	0.5494	0.4586	0.0036	
rs1128503	rs1799971	1	0.5074	0.4762	0.0036	
rs1128503	rs9479757	1	0.0554	0.8140	0.0036	
rs1128503	rs4648317	1	0.3055	0.5804	0.0036	
rs1128503	rs1799978	1	0.0177	0.8940	0.0036	
rs1128503	rs1076560	1	2.0939	0.1479	0.0036	
rs1128503	rs6275	1	0.7786	0.3776	0.0036	
rs1045642	rs2032582	2	35.2760	<0.0001	0.0036	*
rs1045642	rs3745274	1	0.2641	0.6073	0.0036	
rs1045642	rs2279343	1	0.3462	0.5563	0.0036	
rs1045642	rs3211371	1	0.0203	0.8868	0.0036	
rs1045642	rs45482602	1	1.1213	0.2896	0.0036	
rs1045642	rs1800497	1	0.5116	0.4745	0.0036	
rs1045642	rs5443	1	1.7588	0.1848	0.0036	
rs1045642	rs1799971	1	0.2612	0.6093	0.0036	

rs1045642	rs9479757	1	1.1108	0.2919	0.0036	
rs1045642	rs4648317	1	0.3252	0.5685	0.0036	
rs1045642	rs1799978	1	0.0006	0.9811	0.0036	
rs1045642	rs1076560	1	0.0099	0.9208	0.0036	
rs1045642	rs6275	1	2.3761	0.1232	0.0036	
rs2032582	rs3745274	2	4.4268	0.1093	0.0036	
rs2032582	rs2279343	2	1.3411	0.5114	0.0036	
rs2032582	rs3211371	2	0.8182	0.6642	0.0036	
rs2032582	rs45482602	2	6.0725	0.0480	0.0036	
rs2032582	rs1800497	2	3.9460	0.1390	0.0036	
rs2032582	rs5443	2	2.0106	0.3659	0.0036	
rs2032582	rs1799971	2	6.6658	0.0357	0.0036	
rs2032582	rs9479757	2	0.8812	0.6437	0.0036	
rs2032582	rs4648317	2	3.3394	0.1883	0.0036	
rs2032582	rs1799978	2	0.0996	0.9514	0.0036	
rs2032582	rs1076560	2	1.5662	0.4570	0.0036	
rs2032582	rs6275	2	11.4090	0.0033	0.0036	*
rs3745274	rs2279343	1	66.9046	<0.0001	0.0036	*
rs3745274	rs3211371	1	0.0368	0.8479	0.0036	
rs3745274	rs45482602	1	3.1743	0.0748	0.0036	
rs3745274	rs1800497	1	0.7454	0.3879	0.0036	
rs3745274	rs5443	1	7.5262	0.0061	0.0036	
rs3745274	rs1799971	1	0.3226	0.5701	0.0036	
rs3745274	rs9479757	1	2.1456	0.1430	0.0036	
rs3745274	rs4648317	1	1.5334	0.2156	0.0036	
rs3745274	rs1799978	1	2.9684	0.0849	0.0036	

rs3745274	rs1076560	1	0.4082	0.5229	0.0036	
rs3745274	rs6275	1	0.2146	0.6432	0.0036	
rs2279343	rs3211371	1	1.4644	0.2262	0.0036	
rs2279343	rs45482602	1	0.2912	0.5894	0.0036	
rs2279343	rs1800497	1	0.0191	0.8900	0.0036	
rs2279343	rs5443	1	0.2617	0.6089	0.0036	
rs2279343	rs1799971	1	0.4769	0.4898	0.0036	
rs2279343	rs9479757	1	0.0058	0.9391	0.0036	
rs2279343	rs4648317	1	0.1214	0.7275	0.0036	
rs2279343	rs1799978	1	0.0017	0.9675	0.0036	
rs2279343	rs1076560	1	0.5638	0.4527	0.0036	
rs2279343	rs6275	1	0.1152	0.7343	0.0036	
rs3211371	rs45482602	1	10.3536	0.0013	0.0036	*
rs3211371	rs1800497	1	5.5925	0.0180	0.0036	
rs3211371	rs5443	1	2.1051	0.1468	0.0036	
rs3211371	rs1799971	1	0.3336	0.5635	0.0036	
rs3211371	rs9479757	1	0.0004	0.9844	0.0036	
rs3211371	rs4648317	1	0.0751	0.7840	0.0036	
rs3211371	rs1799978	1	1.4687	0.2255	0.0036	
rs3211371	rs1076560	1	0.0003	0.9857	0.0036	
rs3211371	rs6275	1	0.0016	0.9681	0.0036	
rs45482602	rs1800497	1	0.1493	0.6992	0.0036	
rs45482602	rs5443	1	2.5921	0.1074	0.0036	
rs45482602	rs1799971	1	0.0508	0.8217	0.0036	
rs45482602	rs9479757	1	10.5950	0.0011	0.0036	*
rs45482602	rs4648317	1	2.8765	0.0899	0.0036	

rs45482602	rs1799978	1	5.0623	0.0245	0.0036	
rs45482602	rs1076560	1	2.9319	0.0868	0.0036	
rs45482602	rs6275	1	0.3204	0.5714	0.0036	
rs1800497	rs5443	1	2.0610	0.1511	0.0036	
rs1800497	rs1799971	1	0.2141	0.6436	0.0036	
rs1800497	rs9479757	1	8.3774	0.0038	0.0036	
rs1800497	rs4648317	1	4.3781	0.0364	0.0036	
rs1800497	rs1799978	1	1.7557	0.1852	0.0036	
rs1800497	rs1076560	1	169.1495	<0.0001	0.0036	*
rs1800497	rs6275	1	59.4541	<0.0001	0.0036	*
rs5443	rs1799971	1	0.3989	0.5277	0.0036	
rs5443	rs9479757	1	0.6259	0.4289	0.0036	
rs5443	rs4648317	1	2.0562	0.1516	0.0036	
rs5443	rs1799978	1	4.2063	0.0403	0.0036	
rs5443	rs1076560	1	0.2260	0.6345	0.0036	
rs5443	rs6275	1	4.4902	0.0341	0.0036	
rs1799971	rs9479757	1	1.5777	0.2091	0.0036	
rs1799971	rs4648317	1	1.8277	0.1764	0.0036	
rs1799971	rs1799978	1	2.3060	0.1289	0.0036	
rs1799971	rs1076560	1	2.3965	0.1216	0.0036	
rs1799971	rs6275	1	5.6493	0.0175	0.0036	
rs9479757	rs4648317	1	1.2897	0.2561	0.0036	
rs9479757	rs1799978	1	1.5383	0.2149	0.0036	
rs9479757	rs1076560	1	3.0308	0.0817	0.0036	
rs9479757	rs6275	1	4.1912	0.0406	0.0036	
rs4648317	rs1799978	1	30.0177	<0.0001	0.0036	*



rs4648317	rs1076560	1	2.8680	0.0904	0.0036	
rs4648317	rs6275	1	1.9902	0.1583	0.0036	
rs1799978	rs1076560	1	19.0846	<0.0001	0.0036	*
rs1799978	rs6275	1	2.9627	0.0852	0.0036	
rs1076560	rs6275	1	44.9452	<0.0001	0.0036	*



表 1-2 連鎖不平衡之兩位點

基因座 1	基因座 2	p 值
rs1128503	rs2032582	<0.0001
rs1045642	rs2032582	<0.0001
rs2032582	rs6275	0.0033
rs3745274	rs2279343	<0.0001
rs3211371	rs45482602	0.0013
rs45482602	rs9479757	0.0008
rs1800497	rs1076560	<0.0001
rs1800497	rs6275	<0.0001
rs4648317	rs1799978	<0.0001
rs1799978	rs1076560	<0.0001
rs1076560	rs6275	<0.0001



表 2 最大藥物劑量分類的 genotype frequencies of polymorphisms

genotypes	<55mg (n=92)		55-99mg (n=150)		100-150mg (n=79)	
	no.	%	no.	%	no.	%
rs1128503 (1236C>T)						
CC	7	7.61	24	16.00	16	20.25
			(OR=2.308; 95% CI=0.897-5.935; p=0.0828)		(OR=2.353; 95% CI=0.861-6.433; p=0.0954)a	
					(OR=1.020; 95% CI=0.474-2.194; p=0.9604)b	
CT	50	54.35	74	49.33	29	36.71
			(OR=0.996; 95% CI=0.570-1.742; p=0.9892)		(OR=0.597; 95% CI=0.309-1.152; p=0.1241)a	
					(OR=0.599; 95% CI=0.326-1.102; p=0.0996)b	
TT	35	38.04	52	34.67	34	43.04
rs1045642 (3435C>T)						
CC	30	32.61	54	36.00	9	11.39
			(OR=0.975; 95% CI=0.434-2.190; p=0.9511)		(OR=0.126; 95% CI=0.047-0.338; p<0.0001)a	
					(OR=0.129; 95% CI=0.053-0.312; p<0.0001)b	
CT	49	53.26	72	48.00	39	49.37
			(OR=0.796; 95% CI=0.370-1.713; p=0.5594)		(OR=0.334; 95% CI=0.154-0.722; p=0.0054)a	
					(OR=0.419; 95% CI=0.217-0.812; p=0.0099)b	

TT	13	14.13	24	16.00	31	39.24
rs2032582 ( 2677G>T/A )						
GG	22	23.91	32	21.33	23	29.11
			(OR=2.909; 95% CI=0.248-34.085; p=0.3951)		(OR=2.091; 95% CI=0.177-24.736; p=0.5584)a	(OR=0.719; 95% CI=0.043-12.096; p=0.8187)b
GA	9	9.78	18	12.00	9	11.39
			(OR=4.000; 95% CI=0.319-50.227; p=0.2829)		(OR=2.000; 95% CI=0.153-26.189; p=0.5973)a	(OR=0.500; 95% CI=0.028-8.952; p=0.6377)b
TA	8	8.70	20	13.33	6	7.59
			(OR=5.000; 95% CI=0.396-63.182; p=0.2136)		(OR=1.500; 95% CI=0.109-20.677; p=0.7619)a	(OR=0.300; 95% CI=0.016-5.552; p=0.4187)b
TT	15	16.30	24	16.00	7	8.86
			(OR=3.200; 95% CI=0.267-38.426; p=0.3590)		(OR=0.933; 95% CI=0.072-12.106; p=0.9580)a	(OR=0.292; 95% CI=0.016-5.284; p=0.4045)b
GT	36	39.13	55	36.67	33	41.77
			(OR=3.056; 95% CI=0.267-34.949; p=0.3690)		(OR=1.834; 95% CI=0.159-21.172; p=0.6272)a	(OR=0.600; 95% CI=0.036-9.918; p=0.7212)b
AA	2	2.17	1	0.67	1	1.27

rs3745274 ( 516G>T )

GG	44	47.83	98	65.33	57	72.15
				(OR=8.538; 95% CI=3.249-22.440; p<0.0001)	(OR=7.449; 95% CI=2.401-23.112; p=0.0005)a	(OR=0.872; 95% CI=0.236-3.222; p=0.8378)b
GT	25	27.17	46	30.67	18	22.78
				(OR=7.053; 95% CI=2.538-19.599; p=0.0002)	(OR=4.140; 95% CI=1.219-14.058; p=0.0227)a	(OR=0.587; 95% CI=0.148-2.327; p=0.4485)b
TT	23	25.00	6	4.00	4	5.06

rs2279343 (785A>G)

AA	39	42.39	78	52.00	43	54.43
				(OR=3.334; 95% CI=1.340-8.293; p=0.0096)	(OR=3.308; 95% CI=1.100-9.947; p=0.0332)a	(OR=0.992; 95% CI=0.313-3.149; p=0.9895)b
AG	38	41.30	63	42.00	31	39.24
				(OR=2.763; 95% CI=1.102-6.929; p=0.0302)	(OR=2.448; 95% CI=0.800-7.484; p=0.1165)a	(OR=0.886; 95% CI=0.274-2.867; p=0.8395)b
GG	15	16.30	9	6.00	5	6.33

rs3211371 (1459C>T)

CC	90	97.83	145	96.67	77	97.47
				(OR=0.644; 95% CI=0.122-3.392; p=0.6041)	(OR=0.856; 95% CI=0.118-6.218; p=0.8775)a	(OR=1.327; 95% CI=0.252-7.001; p=0.7385)b
CT	2	2.17	5	3.33	2	2.53
TT	0	0.00	0	0.00	0	0.00

rs45482602 (777C>A)

CC	0	0.00	0	0.00	0	0.00
CA	8	8.70	11	7.33	2	2.53
				(OR=0.831; 95% CI=0.321-2.149; p=0.7024)	(OR=0.273; 95% CI=0.056-1.324; p=0.1070)a	(OR=0.328; 95% CI=0.071-1.519; p=0.1542)b
AA	84	91.30	139	92.67	77	97.47

rs1800497 (2137C>T)

CC	33	35.87	48	32.00	22	27.85
				(OR=0.873; 95% CI=0.419-1.817; p=0.7160)	(OR=0.571; 95% CI=0.249-1.309; p=0.1858)a	(OR=0.655; 95% CI=0.309-1.389; p=0.2697)b
CT	41	44.57	72	48.00	36	45.57
				(OR=1.054; 95% CI=0.524-2.120; p=0.8835)	(OR=0.753; 95% CI=0.348-1.629; p=0.4707)a	(OR=0.714; 95% CI=0.360-1.419; p=0.3366)b

TT	18	19.57	30	20.00	21	26.58
rs5443 ( 825C>T )						
CC	23	25.00	41	27.33	27	34.18
			(OR=1.256; 95% CI=0.632-2.496; p=0.5156)		(OR=2.022; 95% CI=0.905-4.518; p=0.0862)a	
					(OR=1.610; 95% CI=0.774-3.349; p=0.2028)b	
CT	38	41.30	65	43.33	34	43.04
			(OR=1.205; 95% CI=0.655-2.217; p=0.5484)		(OR=1.541; 95% CI=0.733-3.238; p=0.2538)a	
					(OR=1.279; 95% CI=0.643-2.543; p=0.4836)b	
TT	31	33.70	44	29.33	18	22.78
rs1799971 ( 118A>G )						
AA	49	53.26	71	47.33	33	41.77
			(OR=0.458; 95% CI=0.170-1.228; p=0.1207)		(OR=0.253; 95% CI=0.090-0.712; p=0.0093)a	
					(OR=0.552; 95% CI=0.252-1.207; p=0.1367)b	
AG	37	40.22	60	40.00	30	37.97
			(OR=0.512; 95% CI=0.187-1.399; p=0.1919)		(OR=0.304; 95% CI=0.106-0.873; p=0.0269)a	
					(OR=0.594; 95% CI=0.268-1.317; p=0.1996)b	
GG	6	6.52	19	12.67	16	20.25
rs9479757 ( 643+31G>A )						

GG	0	0.00	0	0.00	0	0.00
GA	11	11.96	17	11.33	7	8.86
				(OR=0.941; 95% CI=0.420-2.110; p=0.8830)	(OR=0.716; 95% CI=0.264-1.945; p=0.5124)a	(OR=0.761; 95% CI=0.301-1.920; p=0.5625)b
AA	81	88.04	133	88.67	72	91.14

rs4648317 ( 32+14266C>T)

CC	18	19.57	29	19.33	14	17.72
				(OR=1.022; 95% CI=0.492-2.126; p=0.9526)	(OR=0.951; 95% CI=0.401-2.255; p=0.9085)a	(OR=0.930; 95% CI=0.422-2.047; p=0.8565)b
CT	41	44.57	69	46.00	38	48.10
				(OR=1.068; 95% CI=0.596-1.913; p=0.8249)	(OR=1.133; 95% CI=0.578-2.221; p=0.7167)a	(OR=1.061; 95% CI=0.576-1.953; p=0.8501)b
TT	33	35.87	52	34.67	27	34.18

rs1799978 (-214A>G)

AA	13	14.13	9	6.00	1	1.27
				(OR=0.436; 95% CI=0.175-1.086; p=0.0745)	(OR=0.072; 95% CI=0.009-0.567; p=0.0125)a	(OR=0.165; 95% CI=0.020-1.335; p=0.0912)b
AG	23	25.00	52	34.67	18	22.78



			(OR=1.423; 95% CI=0.786-2.576; p=0.2447)	(OR=0.730; 95% CI=0.357-1.495; p=0.3901)a		
				(OR=0.513; 95% CI=0.274-0.962; p=0.0375)b		
GG	56	60.87	89	59.33	60	75.95
rs1076560 (811-83C>A)						
CC	20	21.74	33	22.00	15	18.99
			(OR=1.247; 95% CI=0.612-2.541; p=0.5439)	(OR=0.981; 95% CI=0.423-2.276; p=0.9639)a		(OR=0.787; 95% CI=0.361-1.713; p=0.5457)b
CA	38	41.30	72	48.00	38	48.10
			(OR=1.432; 95% CI=0.790-2.593; p=0.2365)	(OR=1.308; 95% CI=0.662-2.582; p=0.4396)a		(OR=0.913; 95% CI=0.490-1.702; p=0.7757)b
AA	34	36.96	45	30.00	26	32.91
rs6275 (939C>T)						
CC	37	40.22	35	23.33	13	16.46
			(OR=0.584; 95% CI=0.286-1.193; p=0.1400)	(OR=0.273; 95% CI=0.117-0.640; p=0.0028)a		(OR=0.468; 95% CI=0.207-1.054; p=0.0669)b
CT	34	36.96	81	54.00	39	49.37
			(OR=1.471; 95% CI=0.749-2.891; p=0.2624)	(OR=0.892; 95% CI=0.429-1.856; p=0.7601)a		(OR=0.606; 95% CI=0.322-1.142; p=0.1215)b

TT	21	22.83	34	22.67	27	34.18
----	----	-------	----	-------	----	-------

註：a.高劑量比上低劑量，OR 是以 <55mg 組為 baseline 計算

b.高劑量比上中劑量，OR 是以 55-95mg 組為 baseline 計算



表 3 最大藥物劑量分類的 allele frequencies of polymorphisms

alleles	<55mg (n=92)		55-99mg (n=150)		100-150mg (n=79)	
	no.	%	no.	%	no.	%
<b>rs1128503 (1236C&gt;T)</b>						
C	64	34.78	122	40.67	61	38.61
			(OR=1.285; 95% CI=0.878-1.881; p=0.1968)		(OR=1.179; 95% CI=0.759-1.833; p=0.4641)a	
					(OR=0.918; 95% CI=0.618-1.361; p=0.6689)b	
T	120	65.22	178	59.33	97	61.39
<b>rs1045642 (3435C&gt;T)</b>						
C	109	59.24	180	60.00	57	36.08
			(OR=1.032; 95% CI=0.710-1.500; p=0.8684)		(OR=0.388; 95% CI=0.251-0.602; p<0.0001)a	
					(OR=0.376; 95% CI=0.253-0.560; p<0.0001)b	
T	75	40.76	120	40.00	101	63.92
<b>rs2032582 (2677G&gt;T/A)</b>						
G	89	48.37	137	45.67	88	55.70
			(OR=0.808; 95% CI=0.447-1.460; p=0.4805)		(OR=1.221; 95% CI=0.604-2.470; p=0.5777)a	
					(OR=1.511; 95% CI=0.807-2.831; p=0.1970)b	

T	74	40.22	123	41.00	53	33.54
			(OR=0.873; 95% CI=0.478-1.593; p=0.6572)		(OR=0.885; 95% CI=0.426-1.836; p=0.7424)a	
					(OR=1.014; 95% CI=0.528-1.947; p=0.9670)b	
A	21	11.41	40	13.33	17	10.76

rs3745274 (516G>T)

G	113	61.41	242	80.67	132	83.54
			(OR=2.622; 95% CI=1.735-3.960; p<0.0001)		(OR=3.190; 95% CI=1.906-5.337; p<0.0001)a	
					(OR=1.217; 95% CI=0.731-2.024; p=0.4498)b	
T	71	38.59	58	19.33	26	16.46

rs2279343 (785A>G)

A	116	63.04	219	73.00	117	74.05
			(OR=1.585; 95% CI=1.070-2.348; p=0.0217)		(OR=1.673; 95% CI=1.051-2.663; p=0.0301)a	
					(OR=1.055; 95% CI=0.681-1.635; p=0.8090)b	
G	68	36.96	81	27.00	41	25.95

rs3211371 (1459C>T)

C	182	98.91	295	98.33	156	98.73
			(OR=0.649; 95% CI=0.125-3.377; p=0.6070)		(OR=0.858; 95% CI=0.119-6.157; p=0.8785)a	

						(OR=1.322; 95% CI=0.254-6.891; p=0.7405)b
T	2	1.09	5	1.67	2	1.27
rs45482602 ( 777C>A )						
C	8	4.35	11	3.67	2	1.27
			(OR=0.837; 95% CI=0.330-2.122; p=0.7083)		(OR=0.282; 95% CI=0.059-1.348; p=0.1128)a	
					(OR=0.337; 95% CI=0.074-1.539; p=0.1604)b	
A	176	95.65	289	96.33	156	98.73

rs1800497 ( 2137C>T )						
C	107	58.15	168	56.00	80	50.63
			(OR=0.916; 95% CI=0.632-1.327; p=0.6427)		(OR=0.738; 95% CI=0.481-1.132; p=0.1641)a	
					(OR=0.806; 95% CI=0.548-1.186; p=0.2735)b	
T	77	41.85	132	44.00	78	49.37

rs5443 ( 825C>T )						
C	84	45.65	147	49.00	88	55.70
			(OR=1.144; 95% CI=0.792-1.653; p=0.4742)		(OR=1.497; 95% CI=0.976-2.295; p=0.0645)a	

						(OR=1.308; 95% CI=0.889-1.927; p=0.1733)b
T	100	54.35	153	51.00	70	44.30
rs1799971 (118A>G)						
A	135	73.37	202	67.33	96	60.76
			(OR=0.748; 95% CI=0.498-1.123; p=0.1617)		(OR=0.562; 95% CI=0.356-0.888; p=0.0135)a	
					(OR=0.751; 95% CI=0.503-1.121; p=0.1612)b	
G	49	26.63	98	32.67	62	39.24
rs9479757 (643+31G>A)						
G	11	5.98	17	5.67	7	4.43
			(OR=0.945; 95% CI=0.432-2.064; p=0.8867)		(OR=0.729; 95% CI=0.276-1.928; p=0.5244)a	
					(OR=0.772; 95% CI=0.313-1.902; p=0.5735)b	
A	173	94.02	283	94.33	151	95.57
rs4648317 (32+14266C>T)						
C	77	41.85	127	42.33	66	41.77
			(OR=1.020; 95% CI=0.703-1.480; p=0.9164)		(OR=0.997; 95% CI=0.648-1.534; p=0.9887)a	
					(OR=0.977; 95% CI=0.661-1.444; p=0.9080)b	
T	107	58.15	173	57.67	92	58.23
rs1799978 (-214A>G)						

A	49	26.63	70	23.33	20	12.66
			(OR=0.839; 95% CI=0.550-1.279; p=0.4138)		(OR=0.399; 95% CI=0.225-0.707; p=0.0016)a	
					(OR=0.476; 95% CI=0.278-0.817; p=0.0071)b	
G	135	73.37	230	76.67	138	87.34

rs1076560 (811-83C>A)

C	78	42.39	138	46.00	68	43.04
			(OR=1.158; 95% CI=0.799-1.676; p=0.4383)		(OR=1.027; 95% CI=0.668-1.578; p=0.9041)a	
					(OR=0.887; 95% CI=0.602-1.308; p=0.5448)b	
A	106	57.61	162	54.00	90	56.96

rs6275 (939C>T)

C	108	58.70	151	50.33	65	41.14
			(OR=0.713; 95% CI=0.492-1.033; p=0.0738)		(OR=0.492; 95% CI=0.319-0.758; p=0.0013)a	
					(OR=0.690; 95% CI=0.467-1.018; p=0.0615)b	
T	76	41.30	149	49.67	93	58.86

註：a.高劑量比上低劑量，OR 是以<55mg 組為 baseline 計算

b.高劑量比上中劑量，OR 是以 55-95mg 組為 baseline 計算

表 4-1 最大藥物劑量分類的 haplotypes frequencies of *ABCB1* SNPs

haplotype (1236 C>T-3435 C>T-2677 G>T/A)	<55mg (n=92)		55-99mg (n=150)		100-150mg (n=79)	
	no.	%	no.	%	no.	%
CCG	40	21.74	60	20.00	2	1.27
			(OR=0.750; 95% CI=0.177-3.173; p=0.6959)		(OR=0.150; 95% CI=0.010-2.170; p=0.1640)a	
					(OR=0.200; 95% CI=0.016-2.543; p=0.2148)b	
CCT	5	2.72	10	3.33	6	3.80
			(OR=1.000; 95% CI=0.173-5.772; p=1.0000)		(OR=3.600; 95% CI=0.280-46.359; p=0.3259)a	
					(OR=3.600; 95% CI=0.345-37.616; p=0.2847)b	
CCA	9	4.89	24	8.00	0	0.00
			(OR=1.333; 95% CI=0.274-6.496; p=0.7218)		(OR<0.001; 95% CI<0.001->999.999; p=0.9815)a	
					(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9776)b	
CTG	3	1.63	10	3.33	33	20.89
			(OR=1.667; 95% CI=0.251-11.071; p=0.5970)		(OR=33.000; 95% CI=2.568-423.990; p=0.0073)a	
					(OR=19.800; 95% CI=2.125-184.524; p=0.0087)b	
CTT	7	3.80	13	4.33	7	4.43
			(OR=0.929; 95% CI=0.176-4.897; p=0.9304)		(OR=3.000; 95% CI=0.248-36.325; p=0.3879)a	
					(OR=3.231; 95% CI=0.321-32.477; p=0.3193)b	



CTA	0	0.00	4	1.33	13	8.23
				(OR>999.999; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9798)	(OR>999.999; 95% CI<0.001->999.999; p=0.9752)a	(OR=19.500; 95% CI=1.777-213.949; p=0.0151)b
TCG	40	21.74	63	21.00	13	8.23
				(OR=0.787; 95% CI=0.186-3.329; p=0.7453)	(OR=0.975; 95% CI=0.093-10.204; p=0.9831)a	(OR=1.238; 95% CI=0.137-11.169; p=0.8491)b
TCT	7	3.80	16	5.33	33	20.89
				(OR=1.143; 95% CI=0.220-5.928; p=0.8737)	(OR=14.143; 95% CI=1.276-156.782; p=0.0309)a	(OR=12.375; 95% CI=1.372-111.639; p=0.0250)b
TCA	9	4.89	6	2.00	3	1.90
				(OR=0.333; 95% CI=0.059-1.877; p=0.2129)	(OR=1.000; 95% CI=0.073-13.644; p=1.0000)a	(OR=3.000; 95% CI=0.239-37.672; p=0.3948)b
TTG	6	3.26	4	1.33	40	25.32
				(OR=0.333; 95% CI=0.051-2.177; p=0.2512)	(OR=20.000; 95% CI=1.778-225.002; p=0.0153)a	(OR=60.000; 95% CI=5.703-631.225; p=0.0006)b
TTT	55	29.89	84	28.00	7	4.43
				(OR=0.764; 95% CI=0.183-3.181; p=0.7111)	(OR=0.382; 95% CI=0.035-4.192; p=0.4309)a	(OR=0.500; 95% CI=0.053-4.758; p=0.5465)b
TTA	3	1.63	6	2.00	1	0.63

註：a.高劑量比上低劑量，OR 是以<55mg 組為 baseline 計算

b.高劑量比上中劑量，OR 是以 55-95mg 組為 baseline 計算



表 4-2 最大藥物劑量分類的 haplotypes frequencies of *CYP 2B6* SNPs

haplotype	<55mg (n=92)		55-99mg (n=150)		100-150mg (n=79)	
	no.	%	no.	%	no.	%
GA	90	48.91	195	65.00	109	68.99
			(OR=2.868; 95% CI=1.721-4.778; p<0.0001)		(OR=3.028; 95% CI=1.639-5.593; p=0.0004)a	
					(OR=1.056; 95% CI=0.569-1.958; p=0.8631)b	
GG	23	12.50	47	15.67	23	14.56
			(OR=2.705; 95% CI=1.386-5.278; p=0.0035)		(OR=2.500; 95% CI=1.128-5.539; p=0.0240)a	
					(OR=0.924; 95% CI=0.433-1.973; p=0.8389)b	
TA	26	14.13	24	8.00	8	5.06
			(OR=1.222; 95% CI=0.600-2.489; p=0.5812)		(OR=0.769; 95% CI=0.294-2.014; p=0.5933)a	
					(OR=0.630; 95% CI=0.236-1.683; p=0.3564)b	
TG	45	24.46	34	11.33	18	11.39

註：a.高劑量比上低劑量，OR 是以<55mg 組為 baseline 計算

b.高劑量比上中劑量，OR 是以 55-95mg 組為 baseline 計算



表 4-3 最大藥物劑量分類的 haplotypes frequencies of *DRD2* SNPs

haplotype (rs4648317 C>- rs1799978 A>G-rs1076560 C>A-rs6275 C>T)	<55mg (n=92)		55-99mg (n=150)		100-150mg (n=79)	
	no.	%	no.	%	no.	%
CACC	5	2.72	7	2.33	0	0.00
			(OR=0.318; 95% CI=0.071-1.431; p=0.1354)		(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9924)a	
					(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9915)b	
CACT	0	0.00	2	0.67	0	0.00
			(OR>999.999; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9955)		(OR=0.040; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9995)a	
					(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9954)b	
CAAC	4	2.17	0	0.00	0	0.00
			(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9900)		(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9954)a	
CAAT	0	0.00	2	0.67	0	0.00
			(OR>999.999; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9955)		(OR=0.040; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9995)a	
					(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9954)b	
CGCC	1	0.54	0	0.00	16	10.13
			(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9828)		(OR=2.162; 95% CI=0.233-20.021; p=0.4971)a	
					(OR>999.999; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9801)b	

CGCT	15	8.15	46	15.33	11	6.96
			(OR=0.697; 95% CI=0.225-2.163; p=0.5321)		(OR=0.099; 95% CI=0.029-0.334; p=0.0002)a	(OR=0.142; 95% CI=0.061-0.330; p<0.0001)b
CGAC	48	26.09	65	21.67	2	1.27
			(OR=0.308; 95% CI=0.109-0.871; p=0.0264)		(OR=0.006; 95% CI=0.001-0.031; p<0.0001)a	(OR=0.018; 95% CI=0.004-0.082; p<0.0001)b
CGAT	3	1.63	5	1.67	38	24.05
			(OR=0.379; 95% CI=0.067-2.136; p=0.2713)		(OR=1.712; 95% CI=0.381-7.681; p=0.4828)a	(OR=4.519; 95% CI=1.548-13.192; p=0.0058)b
TACC	6	3.26	9	3.00	12	7.59
			(OR=0.341; 95% CI=0.083-1.407; p=0.1368)		(OR=0.270; 95% CI=0.070-1.046; p=0.0582)a	(OR=0.793; 95% CI=0.288-2.182; p=0.6531)b
TACT	18	9.78	25	8.33	1	0.63
			(OR=0.316; 95% CI=0.100-0.991; p=0.0483)		(OR=0.008; 95% CI=<0.001-0.069; p<0.0001)a	(OR=0.024; 95% CI=0.003-0.188; p=0.0004)b
TAAC	13	7.07	24	8.00	0	0.00
			(OR=0.420; 95% CI=0.129-1.369; p=0.1500)		(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9867)a	(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9842)b
TAAT	3	1.63	0	0.00	6	3.80
			(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9860)		(OR=0.270; 95% CI=0.051-1.437; p=0.1249)a	

						(OR>999.999; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9878)b
TGCC	0	0.00	2	0.67	28	17.72
				(OR>999.999; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9856)		(OR>999.999; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9831)a
						(OR=8.324; 95% CI=1.805-38.386; p=0.0066)b
TGCT	33	17.93	47	15.67	0	0.00
				(OR=0.324; 95% CI=0.111-0.942; p=0.0385)		(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9803)a
						(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9779)b
TGAC	30	16.30	44	14.67	7	4.43
				(OR=0.333; 95% CI=0.114-0.978; p=0.0454)		(OR=0.032; 95% CI=0.009-0.109; p<0.0001)a
						(OR=0.095; 95% CI=0.036-0.246; p<0.0001)b
TGAT	5	2.72	22	7.33	37	23.42

註：a.高劑量比上低劑量，OR 是以<55mg 組為 baseline 計算

b.高劑量比上中劑量，OR 是以 55-95mg 組為 baseline 計算

表 4-4 最大藥物劑量分類的 haplotypes frequencies of *DRD2* & *ANKK1* SNPs

haplotype (rs1800497 C>T-rs4648317 C>T-rs1799978 A>G-rs1076560 C>A- rs6275 C>T)	<55mg (n=92)		55-99mg (n=150)		100-150mg (n=79)	
	no.	%	no.	%	no.	%
CCACC	5	2.72	6	2.00	0	0.00
			(OR=0.600; 95% CI=0.076-4.760; p=0.6288)		(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9935)a	
					(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9950)b	
CCACT	0	0.00	0	0.00	0	0.00
CCAAC	0	0.00	0	0.00	0	0.00
CCAAT	0	0.00	0	0.00	0	0.00
CCGCC	1	0.54	0	0.00	0	0.00
			(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9953)		(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9979)a	
CCGCT	0	0.00	5	1.67	0	0.00



			(OR>999.999; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9926)		(OR=0.051; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9994)a	
					(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9955)b	
CCGAC	46	25.00	59	19.67	1	0.63
			(OR=0.641; 95% CI=0.112-3.656; p=0.6169)		(OR=0.004; 95% CI=<0.001-0.053; p<0.0001)a	
					(OR=0.007; 95% CI=<0.001-0.067; p<0.0001)b	
CCGAT	2	1.09	7	2.33	39	24.68
			(OR=1.750; 95% CI=0.173-17.686; p=0.6354)		(OR=3.900; 95% CI=0.487-31.200; p=0.1996)a	
					(OR=2.229; 95% CI=0.543-9.140; p=0.2658)b	
CTACC	3	1.63	10	3.33	0	0.00
			(OR=1.667; 95% CI=0.198-14.054; p=0.6386)		(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9931)a	
					(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9936)b	
CTACT	2	1.09	2	0.67	2	1.27
			(OR=0.500; 95% CI=0.037-6.683; p=0.6003)		(OR=0.200; 95% CI=0.017-2.386; p=0.2032)a	
					(OR=0.400; 95% CI=0.041-3.900; p=0.4303)b	
CTAAC	12	6.52	20	6.67	0	0.00

			(OR=0.833; 95% CI=0.132-5.258; p=0.8462)		(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9890)a	
					(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9909)b	
CTAAT	1	0.54	0	0.00	5	3.16
			(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9898)		(OR=1.000; 95% CI=0.072-13.868; p=1.0000)a	
					(OR>999.999; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9931)b	
CTGCC	0	0.00	1	0.33	0	0.00
			(OR>999.999; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9967)		(OR=0.051; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9997)a	
					(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9980)b	
CTGCT	2	1.09	0	0.00	0	0.00
			(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9934)		(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9971)a	
CTGAC	28	15.22	42	14.00	6	3.80
			(OR=0.750; 95% CI=0.129-4.374; p=0.7492)		(OR=0.043; 95% CI=0.007-0.248; p=0.0004)a	
					(OR=0.057; 95% CI=0.014-0.241; p<0.0001)b	
CTGAT	4	2.17	16	5.33	26	16.46
			(OR=2.000; 95% CI=0.265-15.081;		(OR=1.300; 95% CI=0.205-8.247; p=0.7807)a	

			p=0.5013)		(OR=0.650; 95% CI=0.174-2.424; p=0.5212)b
TCACC	1	0.54	1	0.33	0 0.00
			(OR=0.500; 95% CI=0.019-12.898; p=0.6760)		(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9972)a (OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9980)b
TCACT	0	0.00	2	0.67	0 0.00
			(OR>999.999; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9953)		(OR=0.051; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9996)a (OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9971)b
TCAAC	4	2.17	0	0.00	0 0.00
			(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9906)		(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9959)a
TCAAT	0	0.00	2	0.67	0 0.00
			(OR>999.999; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9953)		(OR=0.051; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9996)a (OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9971)b
TCGCC	0	0.00	0	0.00	15 9.49
			(OR=0.918; 95% CI=<0.001->999.999;		(OR>999.999; 95% CI=<0.001->999.999;

	p=0.9999)				p=0.9880)a	
					(OR>999.999; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9880)b	
TCGCT	15	8.15	40	13.33	10	6.33
				(OR=1.333; 95% CI=0.221-8.051; p=0.7538)	(OR=0.133; 95% CI=0.024-0.742; p=0.0214)a	(OR=0.100; 95% CI=0.026-0.386; p=0.0008)b
TCGAC	3	1.63	6	2.00	1	0.63
				(OR=1.000; 95% CI=0.112-8.947; p=1.0000)	(OR=0.067; 95% CI=0.004-1.017; p=0.0515)a	(OR=0.067; 95% CI=0.006-0.745; p=0.0279)b
TCGAT	0	0.00	0	0.00	0	0.00
TTACC	1	0.54	0	0.00	12	7.59
				(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9857)	(OR=2.400; 95% CI=0.189-30.520; p=0.4998)a	(OR>999.999; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9892)b
TTACT	17	9.24	24	8.00	0	0.00
				(OR=0.706; 95% CI=0.116-4.303; p=0.7057)	(OR<0.001; 95% CI=<0.001-; p=0.9874)a	(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9901)b
TTAAC	3	1.63	4	1.33	0	0.00

			(OR=0.667; 95% CI=0.069-6.409; p=0.7255)		(OR<0.001; 95% CI=<0.001-; p=0.9948)a	
					(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9959)b	
TTAAT	1	0.54	0	0.00	1	0.63
			(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9936)		(OR=0.200; 95% CI=0.008-4.716; p=0.3182)a	
					(OR>999.999; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9969)b	
TTGCC	1	0.54	0	0.00	30	18.99
			(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9793)		(OR=6.000; 95% CI=0.490-73.452; p=0.1609)a	
					(OR>999.999; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9830)b	
TTGCT	30	16.30	48	16.00	0	0.00
			(OR=0.800; 95% CI=0.138-4.639; p=0.8035)		(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9827)a	
					(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9860)b	
TTGAC	0	0.00	1	0.33	0	0.00
			(OR>999.999; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9967)		(OR=0.051; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9997)a	
					(OR<0.001; 95% CI=<0.001->999.999; p=0.9980)b	

TTGAT	2	1.09	4	1.33	10	6.33
-------	---	------	---	------	----	------

註：a.高劑量比上低劑量，OR 是以 <55mg 組為 baseline 計算

b.高劑量比上中劑量，OR 是以 55-95mg 組為 baseline 計算



## 參考文獻

- Afriandi, I., A. Y. Siregar, et al. (2010). "Costs of hospital-based methadone maintenance treatment in HIV/AIDS control among injecting drug users in Indonesia." Health Policy **95**(1): 69-73.
- Bachiller Luque, P., A. M. Flores, et al. (2000). "[Methadone withdrawal syndrome induced by nevirapine]." Med Clin (Barc) **114**(10): 399.
- Bakhshani, N. M., K. Lashkaripour, et al. (2008). "A randomized effectiveness trial of methadone, TENS and methadone plus TENS in management of opiate withdrawal symptoms." J Pak Med Assoc **58**(12): 667-671.
- Bearn, J., M. Gossop, et al. (1996). "Randomised double-blind comparison of lofexidine and methadone in the in-patient treatment of opiate withdrawal." Drug Alcohol Depend **43**(1-2): 87-91.
- Blinderman, C. D., R. Sekine, et al. (2009). "Methadone as an analgesic for patients with chronic pain in methadone maintenance treatment programs (MMTPs)." J Opioid Manag **5**(2): 107-114.
- Boulton, D. W., P. Arnaud, et al. (2001). "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone enantiomers after a single oral dose of racemate." Clin Pharmacol Ther **70**(1): 48-57.
- Cascorbi, I., T. Gerloff, et al. (2001). "Frequency of single nucleotide polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects." Clin Pharmacol Ther **69**(3): 169-174.
- Charlier, C., M. C. Dessalles, et al. (2001). "Methadone maintenance treatment: is it possible to adapt the daily doses to the metabolic activity of the patient?" Ther Drug Monit **23**(1): 1-3.
- Chuang, P. (2009). "[A case report on methadone withdrawal syndrome]." Hu Li Za Zhi **56**(6): 95-100.
- Coller, J. K., D. T. Barratt, et al. (2006). "ABCB1 genetic variability and methadone dosage requirements in opioid-dependent individuals." Clin Pharmacol Ther **80**(6): 682-690.

- Crettol, S., J. J. Deglon, et al. (2006). "ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: influence on methadone plasma levels and response to treatment." Clin Pharmacol Ther **80**(6): 668-681.
- Crettol, S., J. J. Deglon, et al. (2005). "Methadone enantiomer plasma levels, CYP2B6, CYP2C19, and CYP2C9 genotypes, and response to treatment." Clin Pharmacol Ther **78**(6): 593-604.
- Dyer, K. R., D. J. Foster, et al. (1999). "Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics in methadone maintenance patients: comparison of those who do and do not experience withdrawal and concentration-effect relationships." Clin Pharmacol Ther **65**(6): 685-694.
- Elkader, A. K., B. Brands, et al. (2009). "Methadone-nicotine interactions in methadone maintenance treatment patients." J Clin Psychopharmacol **29**(3): 231-238.
- Ferrari, A., C. P. Coccia, et al. (2004). "Methadone--metabolism, pharmacokinetics and interactions." Pharmacol Res **50**(6): 551-559.
- Guarino, H. M., L. A. Marsch, et al. (2009). "Methadone maintenance treatment for youth: experiences of clients, staff, and parents." Subst Use Misuse **44**(14): 1979-1989.
- Haile, C. N., T. A. Kosten, et al. (2008). "Pharmacogenetic treatments for drug addiction: alcohol and opiates." Am J Drug Alcohol Abuse **34**(4): 355-381.
- Heelon, M. W. and L. B. Meade (1999). "Methadone withdrawal when starting an antiretroviral regimen including nevirapine." Pharmacotherapy **19**(4): 471-472.
- Hoffmeyer, J. (2000). "The biology of signification." Perspect Biol Med **43**(2): 252-268.
- Jannetto, P. J. and N. C. Bratanow (2009). "Utilization of pharmacogenomics and therapeutic drug monitoring for opioid pain management." Pharmacogenomics **10**(7): 1157-1167.
- Kharasch, E. D., C. Hoffer, et al. (2004). "Role of hepatic and intestinal cytochrome P450 3A and 2B6 in the metabolism, disposition, and miotic effects of methadone." Clin Pharmacol Ther **76**(3): 250-269.



- Lenne, M., N. Lintzeris, et al. (2001). "Withdrawal from methadone maintenance treatment: prognosis and participant perspectives." Aust N Z J Public Health **25**(2): 121-125.
- Leri, F., Y. Zhou, et al. (2009). "Steady-state methadone blocks cocaine seeking and cocaine-induced gene expression alterations in the rat brain." Eur Neuropsychopharmacol **19**(4): 238-249.
- Levrán, O., K. O'Hara, et al. (2008). "ABCB1 (MDR1) genetic variants are associated with methadone doses required for effective treatment of heroin dependence." Hum Mol Genet **17**(14): 2219-2227.
- Li, Y., J. P. Kantelip, et al. (2008). "Interindividual variability of methadone response: impact of genetic polymorphism." Mol Diagn Ther **12**(2): 109-124.
- Lieb, B., U. Bonnet, et al. (2009). "Intensity of opiate withdrawal in relation to the 825C>T polymorphism of the G-protein beta 3 subunit gene." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **33**(4): 663-667.
- Lotsch, J., H. Pruss, et al. (2010). "A KCNJ6 (Kir3.2, GIRK2) gene polymorphism modulates opioid effects on analgesia and addiction but not on pupil size." Pharmacogenet Genomics **20**(5): 291-297.
- Lotsch, J., C. Skarke, et al. (2004). "Genetic predictors of the clinical response to opioid analgesics: clinical utility and future perspectives." Clin Pharmacokinet **43**(14): 983-1013.
- Lugo, R. A., K. L. Satterfield, et al. (2005). "Pharmacokinetics of methadone." J Pain Palliat Care Pharmacother **19**(4): 13-24.
- Malek, A., C. Obrist, et al. (2009). "The impact of cocaine and heroin on the placental transfer of methadone." Reprod Biol Endocrinol **7**: 61.
- Moolchan, E. T., A. Umbricht, et al. (2001). "Therapeutic drug monitoring in methadone maintenance: choosing a matrix." J Addict Dis **20**(2): 55-73.
- Nanovskaya, T. N., S. V. Deshmukh, et al. (2004). "Methadone metabolism by human placenta." Biochem Pharmacol **68**(3): 583-591.
- Okey, A. B., P. C. Boutros, et al. (2005). "Polymorphisms of human nuclear receptors that control expression of drug-metabolizing enzymes." Pharmacogenet Genomics **15**(6): 371-379.

- Pardo Lopez, M. A., J. M. Cuadrado Pastor, et al. (2003). "[Opiates withdrawal syndrome after treatment with zidovudine + lamivudine + abacavir in patients with positivity for HIV and treated with methadone]." Rev Clin Esp **203**(8): 407-408.
- Parsons, H. A., M. de la Cruz, et al. (2010). "Methadone initiation and rotation in the outpatient setting for patients with cancer pain." Cancer **116**(2): 520-528.
- Peles, E., S. Schreiber, et al. (2010). "15-Year survival and retention of patients in a general hospital-affiliated methadone maintenance treatment (MMT) center in Israel." Drug Alcohol Depend **107**(2-3): 141-148.
- Reed, L. J., A. Glasper, et al. (2007). "Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opiate withdrawal: possible advantages of buprenorphine for the treatment of opiate-benzodiazepine codependent patients?" J Clin Psychopharmacol **27**(2): 188-192.
- Sacerdote, P., S. Franchi, et al. (2008). "Buprenorphine and methadone maintenance treatment of heroin addicts preserves immune function." Brain Behav Immun **22**(4): 606-613.
- Samer, C. F., V. Piguët, et al. (2005). "[Genetic polymorphism and drug interactions: their importance in the treatment of pain]." Can J Anaesth **52**(8): 806-821.
- Siddappa, R., J. E. Fletcher, et al. (2003). "Methadone dosage for prevention of opioid withdrawal in children." Paediatr Anaesth **13**(9): 805-810.
- Siegmund, B., R. Weiss, et al. (2003). "Sensitive method for the determination of nitrated polycyclic aromatic hydrocarbons in the human diet." Anal Bioanal Chem **375**(1): 175-181.
- Thompson, S. J., K. Koszdin, et al. (2000). "Opiate-induced analgesia is increased and prolonged in mice lacking P-glycoprotein." Anesthesiology **92**(5): 1392-1399.
- Tolson, A. H., H. Li, et al. (2009). "Methadone induces the expression of hepatic drug-metabolizing enzymes through the activation of pregnane X receptor and constitutive androstane receptor." Drug Metab Dispos **37**(9): 1887-1894.
- Total, R. A., K. E. Allen, et al. (2007). "Enantiomeric metabolic interactions and stereoselective human methadone metabolism." J Pharmacol Exp Ther **321**(1): 389-399.

- Totah, R. A., P. Sheffels, et al. (2008). "Role of CYP2B6 in stereoselective human methadone metabolism." Anesthesiology **108**(3): 363-374.
- Tramullas, M., C. Martinez-Cue, et al. (2007). "Chronic methadone treatment and repeated withdrawal impair cognition and increase the expression of apoptosis-related proteins in mouse brain." Psychopharmacology (Berl) **193**(1): 107-120.
- Uehlinger, C., S. Crettol, et al. (2007). "Increased (R)-methadone plasma concentrations by quetiapine in cytochrome P450s and ABCB1 genotyped patients." J Clin Psychopharmacol **27**(3): 273-278.
- Wang, J. S., Y. Ruan, et al. (2004). "Brain penetration of methadone (R)- and (S)-enantiomers is greatly increased by P-glycoprotein deficiency in the blood-brain barrier of Abcb1a gene knockout mice." Psychopharmacology (Berl) **173**(1-2): 132-138.
- Zanger, U. M., K. Klein, et al. (2007). "Polymorphic CYP2B6: molecular mechanisms and emerging clinical significance." Pharmacogenomics **8**(7): 743-759.
- Zunkler, B. J. and M. Wos-Maganga (2010). "Comparison of the Effects of Methadone and Heroin on Human ether-a-go-go-Related Gene Channels." Cardiovasc Toxicol.

中國醫藥大學附設醫院基因相關研究受試者同意書

試驗主題：接受美沙冬維持治療者之藥物基因體學與動力學相關研究

試驗執行期限：2009/09/01-2012/08/31

執行單位：中國醫藥大學精神醫學部

電話：04-22052121 ext.5974

委託單位/藥廠：

電話：

試驗主持人：黃介良（簽  
名）

職稱：主治醫師

協同主持人：洪靚娟

職稱：助理教授

研究人員：黃柏豪

職稱：研究生

緊急聯絡人：黃介良

二十四小時緊急聯絡電話：0966-  
202220

受試者姓名：

病歷號碼：

性別：

出生日期：

身分證字號：

聯絡電話：

通訊地址：

法定代理人/有同意權人姓名：

與受試者關係：

性別：

出生日期：

身分證字號：

聯絡電話：

通訊地址：

## 中國醫藥大學附設醫院基因相關研究受試者同意書

### (一) 試驗簡介：

我們預計收取200位接受美沙冬門診、監獄或是藥物戒治所中海洛因成癮患者並將抽取您的血液約15 ml，將其血液以反轉錄聚合酶連鎖反應的技術來進行基因方面的相關研究，並將研究美沙冬血中濃度的相關情形。此研究將會比較接受美沙冬治療受試者中對藥物的需求與臨床症狀之間的關係，也將分析DNA與RNA的表現量、美沙冬血中濃度的情形以期尋找預測臨床反應的生物指標。

### (二) 試驗目的：

#### 1. 本基因研究之學術價值與合理性及其目的

藥物濫用(包含海洛因)有很多之遺傳以及生理因素，目前有很多之基因相關研究，但台灣對於美沙冬基因的相關研究較少。希望透過此研究了解受試者服藥劑量與基因表現的相關性，並研究美沙冬血中濃度的相關情形。

#### 2. 研究經費來源

院內研究計畫

#### 3. 預定參與試驗人數

200 人

#### 4. 預研究之基因

美沙冬在肝臟進行代謝，本身也是 p-glycoprotein 的受體，所以我們將研究美沙冬相關的肝臟代謝過程基因與分析和 p-glycoprotein 相關聯的基因。

## 中國醫藥大學附設醫院基因相關研究受試者同意書

### (三) 試驗之主要納入與排除條件：

如果您有重大內科或神經科疾患、智能障礙、未填受試者同意書、懷孕或哺乳、因身體其他障礙而無法配合受試者將會排除在研究之外。這個研究是在得到之中國醫藥大學附設醫院人體試驗委員會同意之後才執行，您需要是自願加入本計畫，您需要在經過說明後了解本研究內容並需要本人簽署書面同意書，在計畫期間您需要維持固定之美沙冬劑量。

### (四) 參加本研究您所需配合的檢驗與步驟：

此試驗預計 200 位受試者參與，每位均透過抽血的方式獲得檢體，約需 5 分鐘。並將此檢體透過傳統或及時反轉錄聚合酶連鎖反應的技術來分析基因表現情形。

### (五) 可能產生之副作用：

#### 1. 生理方面

採血過程可能有些許不適、暫時性皮下血腫、發炎、或對酒精棉球產生過敏反應。我們會以完善的採血過程及生命徵候監測進行之。

#### 2. 心理方面

如果需要，我們會提供您必要之心理諮詢以減少心理衝擊。

#### 3. 社會方面

我們會避免您基因資料的外洩，以免因資料外洩而造成對您的社會權益之影響。

中國醫藥大學附設醫院基因相關研究受試者同意書

(六) 損害補償與保險：

1. 如依本研究所訂臨床試驗計畫，因發生不良反應造成損害，由本醫院負補償責任（詳參附件補償說明，如保單及/或院訂補償要點）。但本受試者同意書上所記載之可預期不良反應，不予補償。
2. 如依本研究所訂臨床試驗計畫，因而發生不良反應或損害，本醫院願意提供專業醫療照顧及醫療諮詢。您不必負擔治療不良反應或損害之必要醫療費用。
3. 除前二項補償及醫療照顧外，本研究不提供其他形式之補償。若您不願意接受這樣的風險，請勿參加試驗。
4. 您不會因為簽署本同意書，而喪失在法律上的任何權利。  
本研究未投保責任保險。

(七) 檢體處理及儲存地點：

您的檢體抽取後我們將進行離心藉以分離出血漿以抽取DNA、RNA與進行血中濃度的測試。檢體將儲存於中國醫藥大學附設醫院精神醫學部實驗室。

(八) 使用檢體及檢體相關資訊之可能人員：

您的檢體將依規定使用於本院美沙東相關研究計畫，參與此計畫的人員除主持人黃介良醫師，另有中國醫藥大學藥學院洪靚娟助理教授及其研究室相關研究人員。

(九) 研究結束後檢體處理方法：

- 願意繼續提供中國醫藥大學附設醫院從事其他基因方面研究（屆時將再請您另簽一份同意書，且該份同意書和研究計畫必須先通過中國醫藥大學附設醫院人體試驗委員會的審查）。
- 由中國醫藥大學附設醫院精神醫學部銷毀。
- 歸還（鑒於剩餘檢體可能為病灶組織，其保存及攜帶亦可能具有感染之危險性，建議如無特殊需求及保存設備，由中國醫藥大學附設醫院代為銷毀）

中國醫藥大學附設醫院基因相關研究受試者同意書

(十) 參與試驗之可獲得之幫助：

試驗過程中，與您的健康或是疾病有關，可能影響您繼續接受臨床試驗意願的任何重大發現，都將即時提供給您。

(十一) 參與試驗之個人酬勞：

參加此試驗將無任何酬勞，但醫院可依規定進行相關補助與醫療協助。

(十二) 受試者將負擔的費用：

參加此試驗受試者僅需負擔本院美沙冬門診相關費用。

(十三) 試驗可能衍生之其他權益：

此試驗主持人與協同計畫主持人將對此試驗的結果進行學術與臨床方面的研究與發表相關文章。

(十四) 維護有關受試者基因訊息的機密：

您血液檢體上會以您的試驗編號標示。檢體上不會記錄您的姓名、姓名縮寫或地址等資料。操作基因檢定的科學家也不知道您的身分。試驗醫師會另外妥善保存此研究說明書和這已簽署的同意書在一份安全的檔案中，並不會附在您的病歷記錄上。所以病歷紀錄上將不會有基因檢定的結果。研究人員會檢閱研究說明書與您簽署的基因檢定同意書。衛生主管機關或人體試驗委員會的人員也可能按規定於需要時會檢閱這些文件。所有審查的資料都會依照現行法令的規定機密進行，不會對外公開。

(十五) 受試者若中途退出研究，個人檢體及資料之處理方法：

您可自由決定是否參加本試驗；試驗過程中也可隨時撤銷同意，退出試驗，不需任何理由，且不會引起任何不愉快或影響其日後醫師對您的醫療照顧。試驗主持人亦可能於必要時中止該試驗之進行。

(十六) 其他與檢體採集或使用有關之重要事項：

若原先檢體遺失過受損，您將被要求提供第二份檢體或檢體之使用，也將再重新取得受試者之同意。

(十七) 受試者權利：

1. 試驗過程中，與您的健康或是疾病有關，可能影響您繼續接受臨床試驗意願的任何重大發現，都將即時提供給您。
2. 如果您在試驗過程中對試驗工作性質產生疑問，對身為患者之權利有意見



中國醫藥大學附設醫院基因相關研究受試者同意書

或懷疑因參與研究而受害時，可與本院之人體試驗委員會聯絡請求諮詢，其電話號碼為：04-22052121轉1925、1926。

3. 為進行試驗工作，您必須接受 黃介良 醫師的照顧。如果您現在或於試驗期間有任何問題或狀況，請不必客氣，可與在中國醫藥大學附設醫院精神醫學部成癮防治精神科的 黃介良 醫師聯絡（24小時聯繫電話：0966-202220）。
4. 您有權利拒絕或退出本基因學研究，並且不會因此影響您應有的醫療照顧。
5. 本同意書一式二份，試驗主持人已將同意書副本交給您，並已完整說明本研究之性質與目的。試驗主持人已回答您有關藥品與研究的問題。

(十八) 試驗之退出與中止：

您可自由決定是否參加本試驗；試驗過程中也可隨時撤銷同意，退出試驗，不需任何理由，且不會引起任何不愉快或影響其日後醫師對您的醫療照顧。試驗主持人或贊助廠商亦可能於必要時中止該試驗之進行。

中國醫藥大學附設醫院基因相關研究受試者同意書

(十九) 簽名：

主要主持人、或協同主持人已詳細解釋有關本研究計畫中上述研究方法的性質與目的，及可能產生的危險與利益。

1. 試驗主持人/協同主持人簽名：\_\_\_\_\_日期： 年 月 日
2. 受試者已詳細瞭解上述研究方法及其所可能產生的危險與利益，有關本試驗計畫的疑問，業經試驗主持人詳細予以解釋。

本人同意接受為臨床試驗計畫的自願受試者。

受試者簽名：\_\_\_\_\_日期： 年 月 日

法定代理人簽名：\_\_\_\_\_日期： 年 月 日

有同意權人簽名：\_\_\_\_\_日期： 年 月 日

3. 見證人姓名：( )

與受試者關係：

見證人簽名：\_\_\_\_\_日期： 年 月 日

身分證字號： 聯絡電話：

通訊地址：



中國醫藥大學附設醫院基因相關研究受試者同意書

口頭同意之見證

(受試者無法閱讀上述說明，經由口述說明，需有另一見證人在場)

茲證明計畫主持人已完整地向受試者解釋本研究的內容。

見證人簽署：\_\_\_\_\_日期：

計畫主持人簽署：\_\_\_\_\_日期：

(受試者未滿20歲或無行為能力者，由其法定代理人、配偶或家屬代為同意。)

