



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

オピオイド鎮痛薬服用中のがん患者における制酸剤
と緩下剤との相互作用について

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2019-01-15 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 井深, 宏和 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/77279

オピオイド鎮痛薬服用中のがん患者における制酸剤と緩下剤との相互作用に
ついて

Antacid attenuates the laxative action of magnesia
in cancer patients receiving opioid analgesic

2018

岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科
医療情報学専攻
井深 宏和

目次

背景	1
方法	
1. 調査期間及び対象患者	8
2. 便秘の発現状況	9
3. オピオイド鎮痛薬による便秘に対する緩下剤の 予防効果に及ぼす制酸剤の影響	9
4. Mg0のみが投与された248名の患者を対象としたオピオイド鎮痛薬による 便秘発現のリスク解析：単変量ならびに多変量ロジスティック回帰分析	9
5. 統計解析	10
結果	
1. 患者背景	11
2. 制酸剤によるMg0の緩下作用に対する拮抗作用	13
3. Mg0単独投与患者におけるオピオイド鎮痛薬による便秘発現に影響するリスク因子	15
考察	18
結論	24
利益相反	24
研究資金	24
参考文献	25
謝辞	30

背景

がんによる死亡は年々増加の一途を辿り、わが国においては1980年に脳卒中による死亡を上回り、以来、死因の第1位を占めている。厚生労働省人口動態統計 (<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/suikiei17/index.html>) による2017年におけるわが国での全死亡者数は134.4万人であった。一方、がん情報データベース (https://ganjoho.jp/med_pro/index.html) では2017年におけるがんによる死亡者数は37.8万人と推定されている。つまり、全死亡者の28%ががんによる死亡である。一方、新たにがんになる患者数は年間約100万人であり、2017年では101.4万人と推定されている。

がん患者では疼痛を伴うことが多く、がん性疼痛として知られている。がんの痛みの大部分はがんそのものによる周辺組織への圧迫や刺激によって生ずる疼痛であると考えられている。がんの骨転移では骨膜への刺激や骨折による疼痛が発現する。また、消化管に転移した場合には、消化管の運動抑制や閉塞を引き起こし、腹痛が生じる。一方、抗がん剤治療や放射線治療において発現する口内炎、消化管障害、皮膚障害による痛みが起こることもある。

van den Beuken-van Everdingen (2007) ら(1)はがんによる疼痛に関する論文データのメタアナリシス結果を報告しており、それによると、がん性疼痛の発現率は、抗

がん剤治療が実施された患者では 59 % (95 %信頼区間 : 44 %-73 %)、鎮痛薬等による治療が実施された患者で 33 % (21 %-46 %)、末期がん患者では 64 % (58 %-69 %) であった。このように、がん患者の多くにおいて疼痛が発現すると考えられる。

一方、Temel (2010) ら(2)は、通院治療が実施される非小細胞肺癌患者を対象とした初期からの緩和ケアを行った群と標準治療のみの群間での患者の生活の質 (quality of life; QOL)、終末期における抗がん剤使用量、および生存期間についての無作為化比較試験において、緩和ケア実施群では QOL が有意に改善し、終末期における抗がん剤使用量は減少し、さらに全生存期間が有意に延長したことから [緩和ケア群 : 11.6 ヶ月 ; 標準治療群 : 8.9 ヶ月 ; ハザード比: 1.70 (95 % 信頼区間: 1.14 - 2.54)、P = 0.01]、がん患者における初期からの緩和ケアの導入の有用性を報告している。この結果を受けて、わが国では 2012 年から始まった第 2 期がん対策推進基本計画において、重点的に取り組むべき課題の第 2 項目に「がんと診断された時からの緩和ケアの推進」が加えられた。

がん性疼痛の治療は、世界保健機構 (World Health Organization; WHO) のがん疼痛除去のための 3 段階疼痛ラダーに従って実施される。すなわち、第 1 段階である軽度の痛みに対しては、解熱鎮痛薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) 土鎮痛補助薬が使用され、第 2 段階の中等度の痛みでは、NSAIDs 土鎮痛補助薬に加え

てコデイン、トラマドール等の弱オピオイドが使用され、第3段階の高度の痛みに対しては、第2段階の治療薬に加えてモルヒネ、フェンタニル、オキシコドン等の強オピオイドが使用され、それでも管理が困難な症例に対してはメサドンを考慮するとなっている (3)。

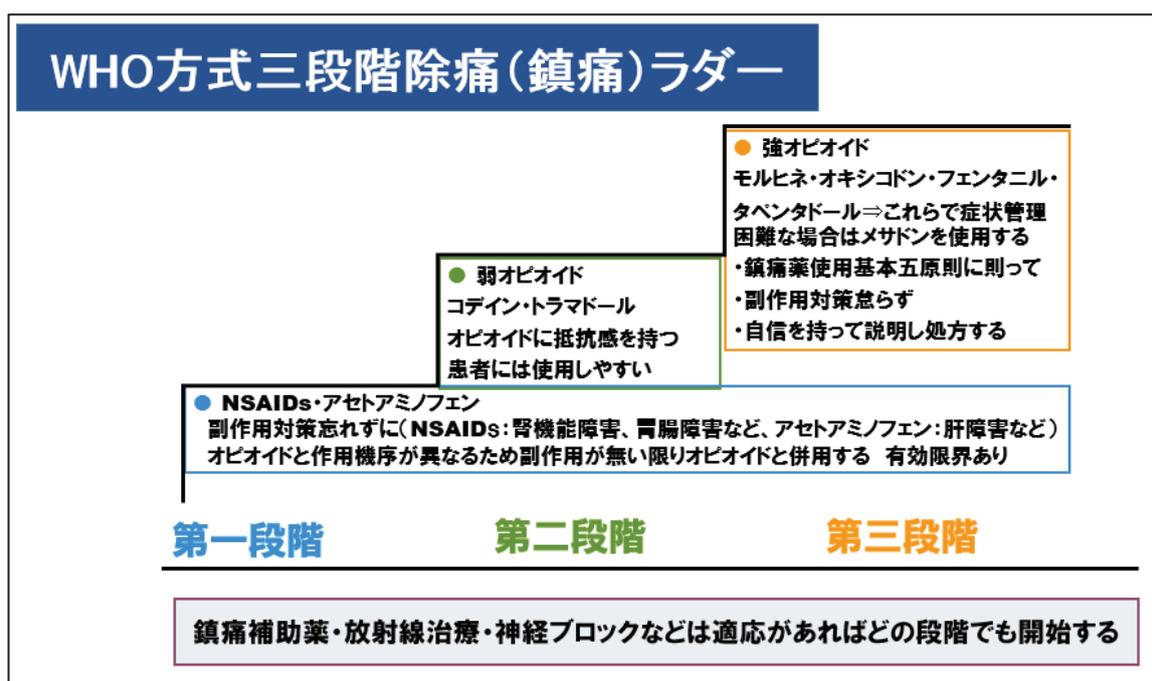
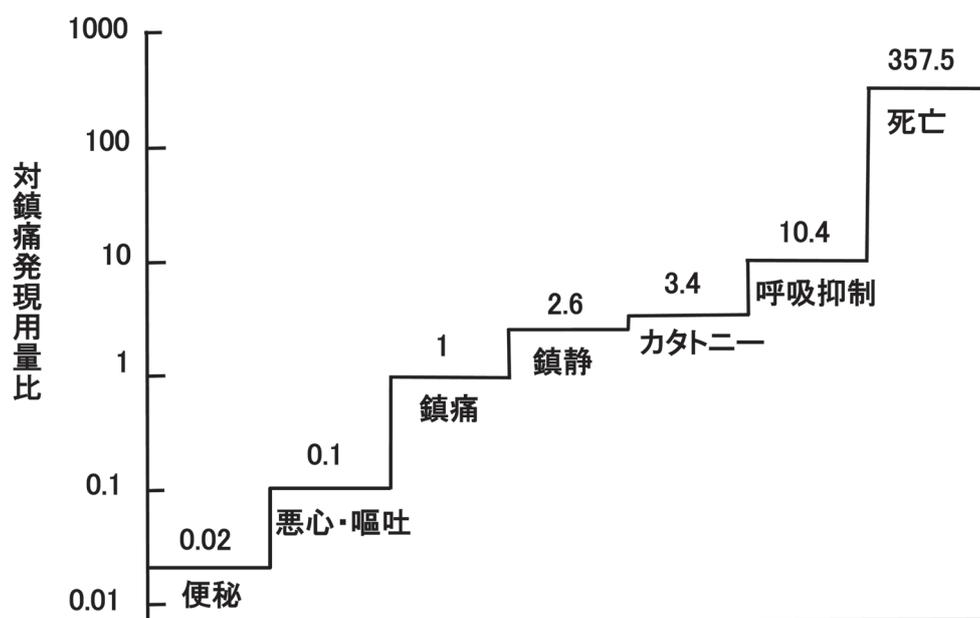


図1. WHO方式三段階除痛ラダーによるがん性疼痛のコントロール。
 日本ペインクリニック協会ホームページより
 (https://www.jspc.gr.jp/igakusei/igakusei_keywho.html)

しかし、実際には疼痛を訴えるがん患者の多くに強オピオイド鎮痛薬が使用されている。オピオイド鎮痛薬はオピオイド受容体に結合し、受容体刺激作用によって強力な鎮痛効果を発揮する麻薬に指定されている薬剤である。オピオイド受容体には μ 、 δ 、 κ の3種の受容体が存在し、その構造や機能が分子レベルにおいて明らかにされている。オピオイド受容体活性化により、さまざまな細胞内情報伝達系が影響を受け

ることにより、神経伝達物質の遊離や神経細胞体の興奮性が低下するために神経細胞の活性が抑制される。鎮痛作用は、主に μ オピオイド受容体を介して発現する。一方、副作用として、便秘、悪心・嘔吐、鎮静、呼吸抑制がある(4)。その中でも便秘は鎮痛発現用量よりも低用量で発現するため(図2)、オピオイド投与患者においては、便秘はほぼ必発すると考えられる。さらに、便秘に対しては耐性が生じにくいいため、オピオイド使用期間は便秘が継続する。また、悪心もオピオイド投与患者で発現しやすい副作用であるが、数日~1週間で耐性が生じると考えられている。



鈴木勉、調剤と情報 13:12-15(2007)参照

図2. モルヒネによる鎮痛作用ならびに種々の副作用発現用量の比較 (副作用ラダー)

このため、オピオイド鎮痛薬を使用する際には緩下剤の予防投与が必要となる。全

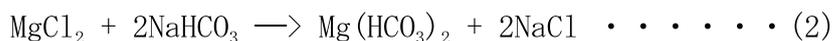
米総合癌センターネットワーク (National Comprehensive Cancer Network; NCCN)

における成人がん性疼痛ガイドライン (Adult Cancer Pain : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf) では、オピオイド鎮痛薬投与時には便秘予防のために、緩下剤として刺激性下剤 (センナ) やポリエチレングリコールの前投与、水分ならびに食物繊維の摂取、および適度の運動が推奨されている。

Ishihara ら (5) は、オピオイド鎮痛薬服用中のがん患者における緩下剤予防投与の実施率ならびに便秘発現率について調査しており、緩下剤の予防投与は全患者の 57 % に実施されていたこと、便秘発現率は緩下剤予防投与を実施しなかった群では 56 % であったのに対して、実施された群では 21 % と有意に低かったことから ($P=0.0024$)、緩下剤予防投与が有用であることを報告している。なお、緩下剤として最も多く使用された薬剤は酸化マグネシウム (MgO) であった。さらに、本邦における国内 35 施設、619 症例を対象とした多施設共同研究 (J-RIGID) においても同様の結果が認められ (6)、オピオイド鎮痛薬投与において緩下剤の予防投与が有用であることは明らかである。

わが国において最も高頻度に使用される緩下剤は MgO であり、この薬剤は浸透圧性下剤であり、その作用機序の一部には以下のメカニズムが関与すると考えられている。すなわち、 MgO を内服すると胃酸によってイオン化し、 $MgCl_2$ が産生される (下式 1)。 $MgCl_2$ は十二指腸において分泌される重炭酸イオンと反応し、不溶性の

Mg(HCO₃)₂ が産生され（下式 2）、これが大腸において浸透圧下剤として働き緩下作用が発現する。



したがって、制酸剤服用患者では胃内 pH が上昇しており、式（1）の反応が抑制され、MgO の緩下作用が減弱されると考えられる。

オピオイド鎮痛薬が投与されたがん患者では、既述したように WHO の三段階ラダーによる除痛に従って、NSAIDs が併用されている。NSAIDs は細胞膜にあるシクロオキシゲナーゼ（cyclooxygenase: COX）の働きを阻害することにより起炎物質・発痛増強物質であるプロスタグランジン E₂（prostaglandin E₂: PGE₂）産生を抑制して抗炎症・鎮痛作用を発揮する。一方、COX 阻害作用によって血管拡張や血流増加に関与するプロスタグランジン I₂（prostaglandin I₂: PGI₂）の産生も抑制され、胃粘膜における血流低下によって胃粘膜が障害され消化性潰瘍が引き起こされることがある(7)。NSAIDs による消化性潰瘍の発症予防には、強力な酸分泌抑制が必要であり、高用量 H₂ 受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬（proton pump inhibitor: PPI）が有効であることが報告されている(8)(9)。さらに、NSAIDs が 3 週間以上投与された患者において、PPI、PG 製剤、もしくは H₂ 受容体拮抗薬が上部消化管における出血や潰瘍

の予防に有効であったことが報告されている (10)。したがって、オピオイド鎮痛薬が投与されたがん患者においては、制酸剤ならびに緩下剤（主として MgO）が同時に処方されることがあり、この場合には制酸剤による MgO の緩下作用が減弱される可能性が考えられる。しかしながら、このことを実際に証明した臨床報告はほとんどない。

そこで、本研究ではオピオイド鎮痛薬が投与されたがん患者を対象として、緩下剤および制酸剤の処方状況ならびに便秘発現状況について、さらに、MgO の緩下作用に及ぼす制酸剤の影響について検討した。

方法

1. 調査期間及び対象患者

2007年1月から2014年10月までの期間に岐阜大学医学部附属病院にてオピオイド鎮痛薬が初めて投与された患者554人のうち、以下の除外基準に該当した113人を除いた441人を対象とした。除外基準は、1) がん化学療法施行患者、2) オピオイド鎮痛薬投与前10日間または投与後7日間の期間に放射線療法が施行された患者、3) オピオイド服用前後7日間に外科手術が施行された患者(1)、2)、3)のN=72)、4) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 基準全身状態 (performance status: PS) 3-4 (N=9)、5) 18歳未満(N=2)および6) オピオイド服用開始7日以上経過 (N=30) とした。化学療法が実施された患者では抗がん剤による悪心・嘔吐を予防する目的で5-HT₃受容体拮抗薬が使用されることがあるが、この場合、5-HT₃受容体拮抗薬による消化管運動抑制による便秘が引き起こされることがある(11)(12)。PSが悪い(3-4)場合はベッドに寝たきりによる運動低下により便秘が発現しやすい(13)。また、外科的手術の後にも腸管運動機能低下による便秘が発現しやすい。

本研究は、岐阜大学大学院医学系研究科における倫理審査委員会の承認を得た後、実施した(承認番号:27-137)。

2. 便秘の発現状況

オピオイド投与開始時から少なくとも7日間連続して緩下剤が定期処方された場合を緩下剤予防投与ありと判定した。一方、オピオイド鎮痛薬の投与開始直後から1週間において、排便なしの状態が3日間以上連続して継続した場合を便秘ありと判定した(4)(6)。

3. オピオイド鎮痛薬による便秘に対する緩下剤の予防効果に及ぼす制酸剤の影響

はじめに、オピオイド鎮痛薬による便秘発現率を緩下剤予防投与の有無間で比較した。次いで、オピオイド鎮痛薬による便秘に対する種々の緩下剤の便秘予防効果を制酸剤（PPI および H_2 受容体拮抗薬）併用有無間で比較した。さらに、オピオイド鎮痛薬による便秘に対する MgO の予防効果における用量依存性を制酸剤投与の有無間で比較した。

4. MgO のみが投与された 248 名の患者を対象としたオピオイド鎮痛薬による便秘発現のリスク解析：単変量ならびに多変量ロジスティック回帰分析

緩下剤として MgO が単独投与された患者のデータを便秘発現群と非発現群間で比較した。その結果に基づき、オピオイド鎮痛薬による便秘発現に影響を及ぼすリスク

因子を単変量ならびに多変量ロジスティック回帰分析により解析した。

5. 統計解析

匿名化された患者データを IBM SPSS version 22 (IBM Japan Ltd, Tokyo, Japan) および GraphPad Prism version 6.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) を用いて解析した。ノンパラメトリック検定には、Mann-Whitney U 検定、カイ 2 乗検定または Kruskal-Wallis 検定を用い、パラメトリック検定による 2 群間比較には t-検定を用いた。便秘発現率についての多重比較には Kruskal-Wallis 検定およびその後の Scheffe' s 検定を用いた。オピオイド鎮痛薬による便秘発現のオッズ比、95%信頼区間、およびフォレストプロットは GraphPad Prism version 6.0 を用いて解析および作図を行った。

結果

1. 患者背景

2007年1月から2014年の10月までの期間にオピオイド鎮痛薬が初めて投与された18歳以上の患者441名であった。表1に示したように、最も多いがんは肺癌（21%）であり、次いで胃癌（20%）、膵臓／胆嚢癌（14%）、頭頸部癌（10%）の順であった。オピオイド鎮痛薬として最も多く使用されていたのはオキシコドン徐放錠であった（89%）。制酸剤は257名（58%）で処方されていた。制酸剤はプロトンポンプ阻害薬（PPI）とH₂受容体拮抗薬（H₂RB）に大別され、PPIとしてはランソプラゾール（47%）が最も多く、次いでオメプラゾール（12%）、ラベプラゾール（12%）、エソメプラゾール（11%）の順であった。H₂RBとして最も多く使用されていたものはファモチジン（13%）であり、その他、シメチジン（4%）ラニチジン（0.4%）およびロキサチジン（0.4%）がわずかに使用されていた。図3に示したように、緩下剤の予防投与は327名（74%）に実施されており、そのうち、248名（76%）にはMgOが単独投与されていた。制酸剤は、MgOが単独で投与された患者248名中61%に、その他の緩下剤が投与された患者79名中59%に、緩下剤が予防投与されなかった患者114名中52%に投与されていた。

患者数(男性／女性)	441 (251／190)
年齢(最低／最高)	64.4 (24-92)
がん種	N
肺	92 (20.9 %)
胃	88 (20.0 %)
膵臓／胆のう	61 (13.8 %)
頭頸部	43 (9.8 %)
婦人科系	29 (6.6 %)
泌尿器	27 (6.1 %)
造血系	25 (5.7 %)
肝	21 (4.8 %)
骨／軟部組織腫瘍	15 (3.4 %)
乳房	16 (3.6 %)
皮膚	5 (1.1 %)
甲状腺	2 (0.5 %)
他	17 (3.9 %)
オピオイド鎮痛薬	
オキシコドン徐放錠	391 (88.7 %)
モルヒネリン酸塩	32 (7.3 %)
モルヒネ硫酸塩	1 (0.2 %)
コデインリン酸塩	17 (3.9 %)
日常量(モルヒネベース、mg)、95 %信頼区間	18.8 (10.0 - 30.0)
緩下剤処方	N
あり	327 (74.1 %)
なし	114 (25.9 %)
緩下剤	
酸化マグネシウム 単独	248 (75.8 %)
酸化マグネシウム と他の緩下剤の併用	44 (13.5 %)
センノシド 単独	30 (9.2 %)
ピコスルファート 単独	4 (1.2 %)
他	1 (0.3 %)
制酸剤処方	
あり	257 (58.3 %)
なし	184 (41.7 %)
制酸剤	
プロトンポンプ阻害剤	
ランソプラゾール	121 (47.1 %)
オメプラゾール	31 (12.1 %)
ラベプラゾール	30 (11.7 %)
エソメプラゾール	29 (11.3 %)
H ₂ 拮抗薬	
ファモチジン	24 (13.2 %)
シメチジン	10 (3.9 %)
ラニチジン	1 (0.4 %)
ロキサチジン	1 (0.4 %)

表1 患者背景

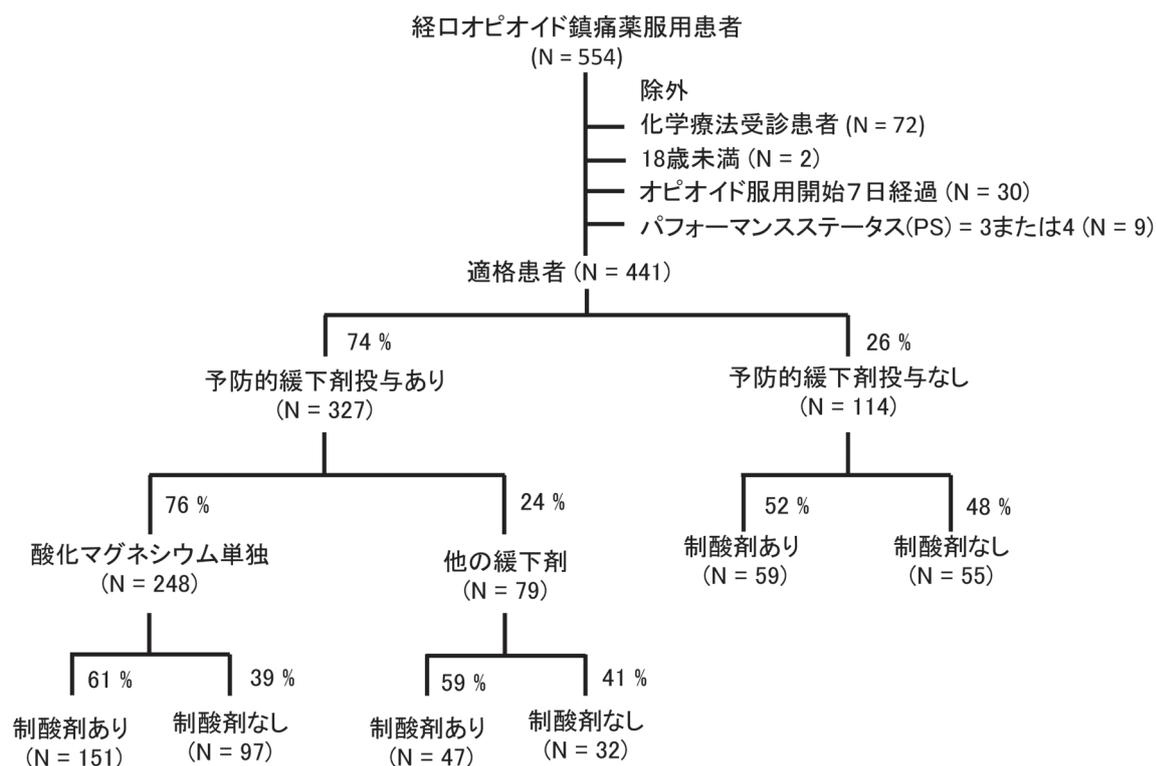


図 3. 調査対象母集団

2. 制酸剤による MgO の緩下作用に対する拮抗作用

緩下剤の予防投与を行わなかった場合には、オピオイド鎮痛薬による便秘発現率は、制酸剤非併用群では 58 %、制酸剤併用群では 53 % であり (図 4a)、制酸剤はオピオイド鎮痛薬による便秘の発現には影響しないと考えられた。

制酸剤を服用していなかった患者において、MgO の単独投与もしくは他の緩下剤との併用投与により、オピオイド鎮痛薬による便秘発現率は緩下剤非投与群と比較して有意に低かった (緩下剤非投与群 : 58 % ; MgO 単独投与群 : 11 %、 $P < 0.01$; MgO+

他の緩下剤併用投与群：18 %、 $P < 0.05$)。一方、制酸剤服用患者では、MgO 単独投与による便秘抑制効果は有意に減弱された (11 % 対 25%、 $P = 0.017$ by χ^2 test) が、MgO+他の緩下剤併用による便秘抑制効果は変化なかった (18 % 対 19 %)。さらに、制酸剤はセンノシドの作用に対してはほとんど影響を及ぼさなかった (36 % 対 37%)。なお、本研究では、センノシドによる有意な便秘抑制作用は見られなかった。

図 4b には制酸剤服用有無間での MgO による便秘抑制作用の用量反応性を示した。制酸剤非服用患者では、オピオイド鎮痛薬による便秘発現率は MgO の用量に依存して低下した (緩下剤なし：58 %、1,000mg 未満：21 %、1,000mg-2,000mg：6 %、2,000mg 以上：6 %)。一方、制酸剤服用により MgO 低用量 (1,000mg 未満) および中用量 (1,000mg-2,000mg) による便秘抑制は減弱される傾向が見られたが、いずれも有意な変化ではなかった。一方、高用量 (2,000mg 以上) MgO による便秘抑制効果に対して制酸剤は影響を及ぼさなかった。

次いで、MgO 単独投与による緩下作用に影響を及ぼす制酸剤の種類について検討した結果、図 4c に示したように、PPI および H₂RB 間での作用の違いは見られなかった (便秘発現率は、制酸剤なし：55 %、MgO 群：11 %、MgO+PPI 群：25 %、MgO+H₂RB：24 %)。なお、PPI による阻害作用は有意であったが (11 % 対 25 %、 $P = 0.048$)、H₂RB による阻害作用には有意差が見られなかった (11 % 対 24 %、 $P = 0.311$)。

3. MgO 単独投与患者におけるオピオイド鎮痛薬による便秘発現に影響するリ

スク因子

MgO が単独投与された患者において、オピオイド鎮痛薬服用によって便秘が発現した患者と発現しなかった患者での患者情報を比較したものが表 2 である。両群間で有意差が見られた項目として、制酸剤投与あり（便秘なし：23 %、便秘あり 43%、 $P=0.016$ ）および MgO の 1 日用量 [便秘あり：1,129mg (95 %信頼区間：782mg-1812mg)、便秘なし：1,456mg (990mg-3000mg)、 $P<0.001$] であった。

そこで、これらの項目について単変量ならびに多変量ロジスティック回帰分析によるリスク解析を行った。その結果、図 5 に示したように、単変量解析ではいずれも有意なリスク要因であり、さらに、多変量解析においても、制酸剤併用あり（オッズ比：2.335、95 %信頼区間：1.093-4.986、 $P=0.028$ ）および MgO の 1 日投与量 1,000mg 未満（オッズ比：4.587、95 %信頼区間：2.287-9.198、 $P<0.001$ ）がいずれも有意なリスク要因であることが明らかとなった。

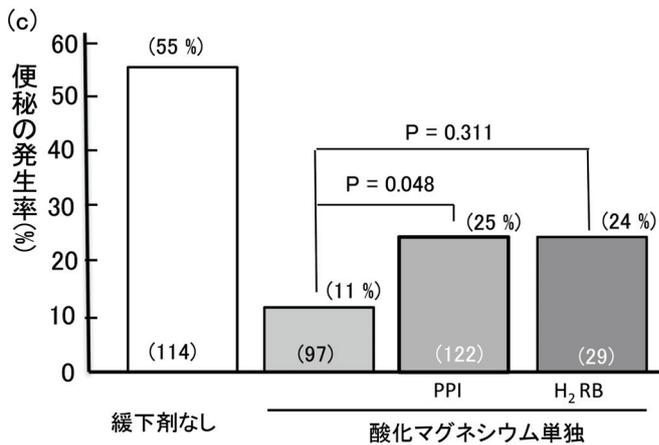
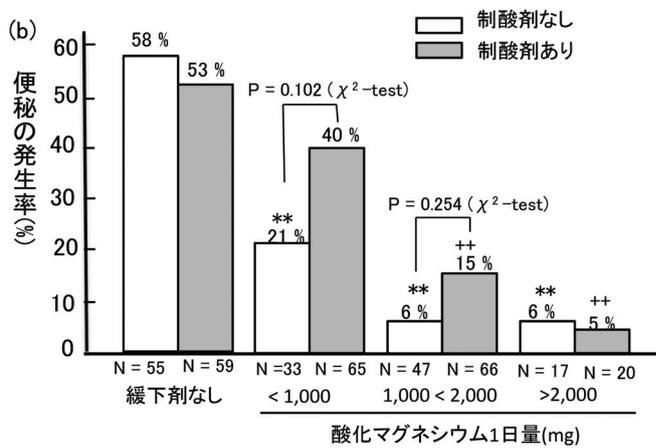
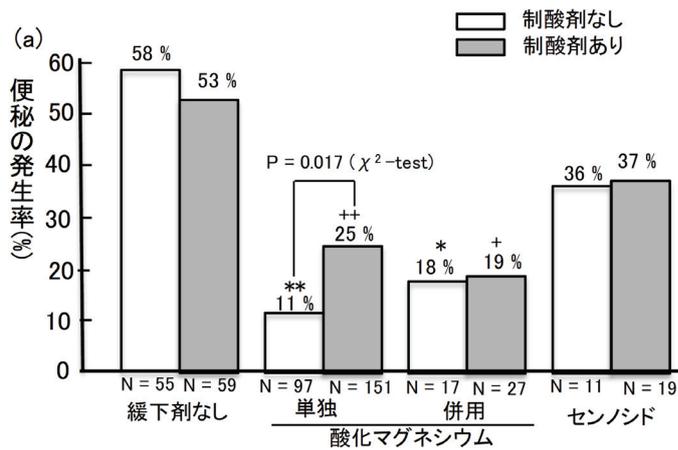


図 4. オピオイド鎮痛薬が投与された 441 名の患者における様々な緩下剤による便秘予防効果 (a) および MgO の用量依存的な便秘予防効果 (b) に及ぼす制酸剤の影響、ならびに MgO 単独投与による便秘予防効果に及ぼす PPI および H2RB の影響. (a) および (b) における統計学的比較検定: *P<0.05, **P<0.01 (緩下剤予防投与なし群との比較; Kruskal-Wallis test, Scheffe test), +P<0.05, ++P<0.01 (制酸剤なし群との比較; Kruskal-Wallis test, Scheffe test). さらに、制酸剤有無間での 2 群間比較は、 χ^2 test により比較した. (c) における統計学的比較検定: Kruskal-Wallis test 実施後、個々のデータを Scheffe test により比較した.

	便秘あり	便秘なし	P値
患者数(男性/女性)	48 (27/21)	200 (119/81)	P = 0.804 ^a
年齢	65.4 (24 - 83)	63.8 (26 - 92)	P = 0.240 ^b
オキシコドン徐放錠	47 (97.9 %)	176 (88 %)	P = 0.0747 ^a
モルヒネ塩酸塩	1 (2.1 %)	13 (6.5 %)	
コデインリン酸塩	0 (0 %)	11 (5.5 %)	
1日量(モルヒネベース、mg)	20.8 (15.0 - 43.5)	18.1 (10 - 30.0)	P = 0.160 ^b
制酸剤処方			
あり	11 (22.9 %)	86 (43 %)	P = 0.016 ^a
なし			
制酸剤			
プロトンポンプ阻害薬			
ランソプラゾール	15 (40.5 %)	58 (50.9 %)	P = 0.322 ^c
オメプラゾール	5 (13.5 %)	15 (13.2 %)	
ラベプラゾール	2 (5.4 %)	11 (9.6 %)	
エソメプラゾール	8 (21.6 %)	8 (7.0 %)	
H ₂ 受容体拮抗薬			
ファモチジン	7 (18.9 %)	16 (14.0 %)	
シメチジン	0 (0 %)	6 (5.3 %)	
酸化マグネシウム1日量 (mg)、95 % CI	1129 (782 - 1812)	1456 (990 - 3000)	P < 0.001 ^b

a χ^2 test、b Mann-Whitney U-tset、c Kruskal-Wallis test

表2 便秘の有無における統計比較

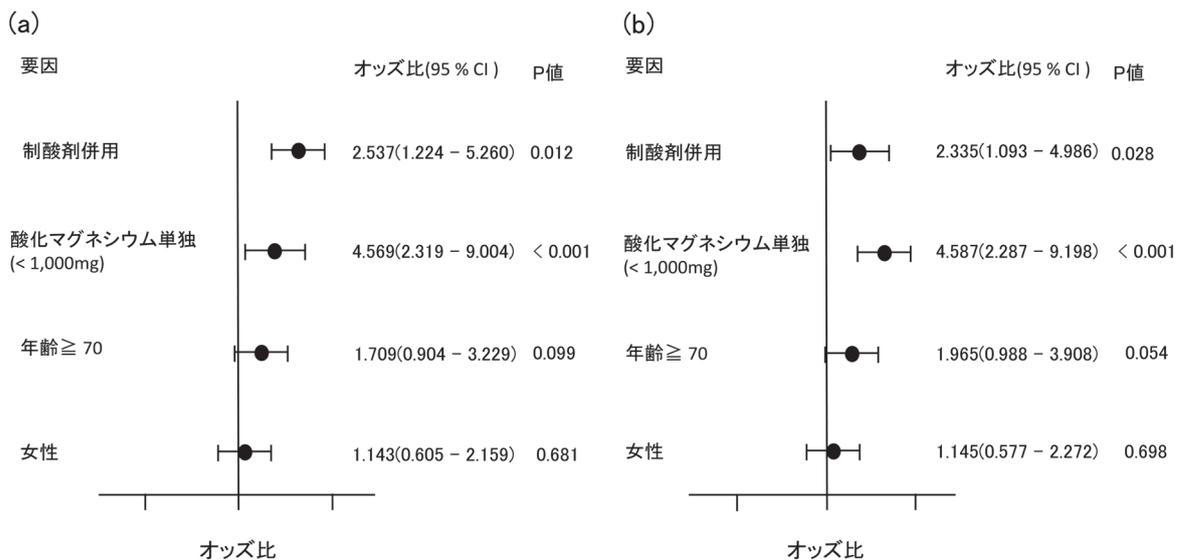


図 5. 単変量ならびに多変量ロジスティック回帰分析によるオピオイド鎮痛薬による便秘発現の要因解析: 緩下剤として MgO が単独投与された 248 名の患者を対象とした解析.

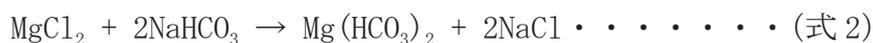
考察

NCCN ガイドライン（成人のがん性疼痛）では、オピオイド鎮痛薬による便秘の予防対策として、大腸刺激性緩下剤の使用を推奨している(14)。一方、本邦において、オピオイド鎮痛薬が投与されたがん患者での緩下剤予防投与実施状況と便秘発現率について調査した多施設共同研究(6)では、74 %の患者に緩下剤が予防投与されており、便秘発現率は緩下剤予防投与非実施群では55 %であったのに対して、予防投与実施群では34 %と有意に低いという結果であった(オッズ比：0.432、95 %信頼区間：0.300-0.622)。さらに、緩下剤として最も多く使われていたのはMgOであり、MgO単剤使用が62 %、MgOと他剤との併用が24 %、両者併せて86 %と高頻度であった。したがって、MgOは欧米諸国と異なり、本邦で最も多く使用されている緩下剤であると考えられる。本研究においても、緩下剤が予防投与された患者の割合は74 %あり、緩下剤の中で最も多かったものはMgOであり、単剤使用が76 %、多剤との併用が14 %、両者併せると90 %にも達していた。さらに、MgO投与群では緩下剤を投与しなかった群と比較して便秘発現率は低かった。

一方、MgOの添付文書上の1日使用量は、制酸剤として用いる場合は500-1,000 mg、緩下剤として用いる場合は2,000 mgとされている。しかしながら、本邦における多施設共同研究(6)では、オピオイド鎮痛薬による便秘の予防目的で投与されたMgOの

1日用量は、約6割の患者で1,000mg未満であった。本研究においてもMgOが規定用量以下で使用されていた例が多く、248名中98名(40%)において1日投与量が1,000mg未満であった。

ところで、MgOによる緩下作用の発現の一部には以下に示した機序が考えられている。



内服した不溶性のMgOは胃酸中のHClと反応し、水溶性のMgCl₂に変換される(式1)。MgCl₂は、十二指腸において重炭酸イオンと反応し、不溶性のMg(HCO₃)₂が生成され(式2)、これが大腸において高浸透圧により腸管からの水の分泌を引き起こし、緩下作用が発現する(15)。したがって、MgOによる緩下作用は胃内pHに依存的であり、pHの上昇とともにMgOの効果は減弱するものと考えられる。

本研究では全患者441名中257名(58%)に制酸剤が使用されていた。一般に、がん性疼痛に対してはWHOの除痛ラダーに従ってオピオイド鎮痛薬に加えてNSAIDsが処方される(3)。NSAIDsは消化性潰瘍のある患者には禁忌であり、消化性潰瘍の既往歴のある患者では慎重投与となっている。また、高齢者においては腎機能低下によるNSAIDsの排泄が阻害されて血中濃度が上昇しやすいため、通常量もしくはそれ以

上の用量の投与によって消化管粘膜が障害され、胃十二指腸潰瘍を形成することがある(16)。制酸剤であるPPIやH₂RBはNSAIDsによる潰瘍に対して保護効果がある

(17)(18)ため、NSAIDs服用時には制酸剤が併用処方されることが多い。

本研究において、MgO単剤が投与され、制酸剤が投与されていなかった患者における便秘発現率は、緩下剤処方なしの場合が58%であったのに対して、MgOの1日用量が1,000mg未満では21%、1,000-2,000mgでは6%、2,000mg以上では6%と用量依存的な便秘抑制作用が認められた。しかし、制酸剤を服用している患者では、MgO用量が1,000mg未満では有意な便秘予防作用が見られなかった。1,000-2,000mgでは有意な便秘抑制作用が見られたものの、制酸剤非服用時と比較するとMgOの効果は減弱していた。さらに、MgOの1日用量が2,000mg以上の場合にはもはや制酸剤の影響は見られなくなっていた。なお、MgOによる緩下作用に対する阻害作用はPPIとH₂RB間で差はなく、制酸剤の種類による差はないと考えられた。また、制酸剤はセンノシドによる便秘抑制作用には何ら影響を及ぼすことはなかった。したがって、制酸剤はMgOによる緩下作用を選択的に阻害し、その機序は上述したように、胃酸分泌抑制によるMgOからのMgCl₂の生成を抑制することに基づくと考えられた。

ところで、2,000mg以上の用量のMgOによる緩下作用が制酸剤によって何ら影響されなかったことから、高用量のMgOによる緩下作用には胃酸との反応以外の機序

が関与すると考えられた。

Mg 塩による緩下作用には様々な機序が関与することが報告されている。Izzo ら (19) は、 Mg^{2+} が浸透圧効果に及ぼし、腸管腔への水の分泌を促進し、緩下作用を引き起こすことを報告している。彼らはさらにラットを用いた研究 (20) において、 $MgSO_4$ の経口投与による下痢が一酸化窒素合成酵素 (nitric oxide synthase: NOS) 阻害薬である N^G -nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) により抑制されたことから、 $MgSO_4$ の経口投与により胃組織における NOS が活性化され、その結果産生された NO が便排泄を促進する可能性について報告している。一方、コレシストキニンやペプチド YY が $MgSO_4$ による緩下作用に関与することを示した報告もある。Vu ら (21) は、健常人に $MgSO_4$ を高脂肪食とともに投与することによって、血漿コレシストキニンならびにペプチド YY の増加とともに、胃内容排出促進や小腸通過時間短縮が引き起こされることを報告している。さらに、アクアポリン 3 が Mg 塩による緩下作用に関与するといった報告もある。Ikarashi ら (22) は、ラットを用いた研究において、 $MgSO_4$ の投与は大腸粘膜上皮細胞におけるアクアポリン 3 の産生増加とともに糞便中の水分含量増加および緩下作用が引き起こされることを報告している。さらに、Ikarashi ら (23) は結腸癌由来細胞の HT-29 細胞を用いた研究において、 $MgSO_4$ の添加により、細胞内 Mg^{2+} 濃度の上昇とともにアクアポリン 3 の発現が亢進し、その細胞内シグナルと

して cAMP/protein kinase A の活性化に続く cyclic AMP response element binding protein (CREB) の転写活性の亢進が関与することを報告している。

以上の結果から、MgO による緩下作用は、1,000mg 未満の低用量では胃酸分泌に依存するため、制酸剤との併用により効果が消失すること、2,000mg 以上の用量では胃酸分泌には依存せず、NO、コレシストキニン、ペプチド YY、アクアポリン 3 等の機序により発現する可能性が示唆された。したがって、オピオイド鎮痛薬服用中のがん患者では NSAIDs ならびに制酸剤を併用することが多いため、このような患者に対しては便秘予防目的で MgO 以外の大腸刺激性緩下剤もしくは高用量の MgO が有効であると考えられる。一方、血中 Mg の濃度は腎糸球体による濾過、近位尿細管での傍細胞経路を通じた能動的吸収、paracellin-1 や claudin-19 を経由したヘンレループの太い上行脚、transient receptor potential cation channel subfamily M (TRPM6) を経由した遠位曲尿細管で再吸収によって調整されている(24)。しかし、腎機能障害または高用量の酸化マグネシウムを服用している高齢の患者では、高マグネシウム血症の発生を考慮しなければならない(25)(26)。高マグネシウム血症はまれではあるが重篤な酸化マグネシウムの副作用である。本邦では、2005年4月から2008年8月までの3年間で、悪心・嘔吐、低血圧、徐脈、早い段階での筋力低下、呼吸抑制、不整脈、意識障害、重篤なケースである心肺停止を含む MgO に関連した高マグネシウム血

症 15 症例が、「The Pharmaceutical and Medical Devices Agency」に報告されている。このため、高用量の MgO が処方された場合、高マグネシウム血症発症のリスクを考慮しなければならない。高マグネシウム血症の症例は、冠動脈バイパス術の既往、高血圧、糖尿病の女性では MgO の 1 日用量が 1,000mg といった少量でも報告されている(27)。

したがって、高齢者や腎機能低下患者の場合には高用量の MgO 投与によって高マグネシウム血症の発現リスクが高まるため、MgO 以外の緩下剤を投与すべきであると考えられる。

本研究においては以下に示した幾つかの限界がある。まず、第 1 の点は、データは単施設において得られ、しかもレトロスペクティブな解析を行ったため症例選択におけるバイアスの関与を否定できないこと、第 2 の点は、便秘の発現には様々な因子が関与しているが、それらの関与をすべて排除することはできなかったこと、である。したがって、より明確な結論を導くためには多施設共同プロスペクティブ研究を実施する必要があると考えられる。

結論

オピオイド鎮痛薬が新規に処方されたがん患者の多くは便秘予防目的で緩下剤が投与され、その大部分は MgO であった。さらに、大部分の患者は鎮痛薬として NSAIDs が併用されており、NSAIDs による消化性潰瘍予防目的で制酸剤が投与されていた。MgO による緩下作用は 1 日用量が 1,000mg 未満の用量では胃酸分泌に依存的であり、制酸剤との併用により、緩下作用は消失した。一方、MgO の 1 日用量が 2,000mg 以上の場合には制酸剤との相互作用は見られなかった。また、制酸剤は他の緩下剤の作用には影響を及ぼさなかった。したがって、オピオイド鎮痛薬が投与されたがん患者で制酸剤を服用している場合には、高用量（1 日用量 2,000mg 以上）もしくは MgO 以外の緩下剤の投与を考慮すべきであるが、高マグネシウム血症のリスクを考慮すると、高用量 MgO は避けるべきであると考えられた。

利益相反

報告すべき利益相反はない。

研究資金

この研究に関連した研究助成はない。

参考文献

1. van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007;18:1437-49.
2. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, Dahlin CM, Blinderman CD, Jacobsen J, Pirl WF, Billings JA, Lynch TJ. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 733-42.
3. Ventafridda V et al. WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. *Int J Tissue React* 1985; 7: 93-96.
4. Japanese Society for Palliative Medicine Clinical Guidelines for Cancer Pain Management ,2014
5. Ishihara M et al. Pharmaceutical interventions facilitate premedication and prevent opioid-induced constipation and emesis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2010; 18: 1531-1538.
6. Ishihara M et al. A multi-institutional study analyzing effect of prophylactic medication for prevention of opioid-induced gastrointestinal dysfunction. *Clin*

J Pain 2012; 28: 373-381.

7. 重篤疾患副作用別対応マニュアル：消化性潰瘍；平成19年
8. Lazzaroni M, Bianchi Porro G. Prophylaxis and treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced upper gastrointestinal side-effects. Dig Liver Dis 2001; 33 (Suppl. 2): S44-S58.
9. Singh G, Triadafilopoulos G. Appropriate choice of proton pump inhibitor therapy in the prevention and management of NSAID-related gastrointestinal damage. Int J Clin Pract 2005; 59: 1210-1217.
10. Hooper L, Brown TJ, Elliott R, et al. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. BMJ 2004; 329(7472):948
11. Eisenberg P et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist. Cancer 2003; 98: 2473-2482.
12. Kovac AL. Benefits and risks of newer treatments for chemotherapy-induced and postoperative nausea and vomiting. Drug Saf 2003; 26: 227-259.

13. Lee TH et al. Risk factors for postoperative ileus following orthopedic surgery: the role of chronic constipation. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21:121-125.
14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology v.2.2015. Adult Cancer Pain.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf.
15. Yamasaki M et al. Interaction of magnesium oxide with gastric acid secretion inhibitors in clinical pharmacotherapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 921-924.
16. Scheiman JM. NSAID-induced peptic ulcer disease: a critical review of pathogenesis and management. *Dig Dis* 1994; 12: 210-222.
17. Leandro G et al. Prevention of acute NSAID-related gastroduodenal damage: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1924-1936.
18. Goldstein JL. Challenges in managing NSAID-associated gastrointestinal tract injury. *Digestion* 2004; 69(Suppl.1): 25-33.
19. Izzo AA et al. The osmotic and intrinsic mechanisms of the pharmacological

- laxative action of oral high doses of magnesium sulphate. Importance of the release of digestive polypeptides and nitric oxide. *Magnes Res* 1996; 9:133-138.
20. Izzo AA et al. Nitric oxide as a mediator of the laxative action of magnesium sulphate. *Br J Pharmacol* 1994;113: 228-232.
21. Vu MK et al. The osmotic laxative magnesium sulphate activates the ileal brake. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14: 587-595.
22. Ikarashi N et al. Effects of magnesium sulphate administration on aquaporin3 in rat gastrointestinal tract. *Biol Pharm Bull* 2011; 34: 238-242.
23. Ikarashi N et al. A mechanism by which the osmotic laxative magnesium sulphate increases the intestinal aquaporin 3 expression in HT-29 cells. *Life Sci* 2011; 88: 194-200.
24. Muallem S, Moe OW. When EGF is offside, magnesium is wasted. *J Clin Invest* 2007;117: 2086-2089.
25. Weisinger JR, Bellorin-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet* 1998; 352: 391-396.
26. Onishi S, Yoshino S. Cathartic-induced fatal hypermagnesemia in the elderly.

Intern Med 2006; 45: 207-210.

27. Weng YM et al. Hypermagnesemia in a constipated female. J Emerg Med 2013; 44:e57-e60.

謝辞

本研究の遂行ならびに本研究を纏めるのに際し、終始ご懇篤なるご指導ご鞭撻を賜りました岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科 医療情報学専攻 生命情報研究領域 紀ノ定保臣教授ならびに岐阜大学大学院医学系研究科 臨床薬剤学分野 伊藤善規前教授に深甚なる謝意を表します。

本論文のご校閲を賜りました岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科 医療情報学専攻 生命情報研究領域 加藤善一郎教授、創薬科学専攻 システム生命工学研究領域 宇野文二教授、医療情報学専攻 生体制御研究領域 稲垣直樹教授、医療情報学専攻 生命情報研究領域 一宮尚志准教授に深謝いたします。

本研究の遂行にあたり、御親切なる御助言と御指導を賜りました岐阜大学医学部附属病院薬剤部 鈴木昭夫薬剤部長、石原正志薬剤主任に深謝いたします。

社会人大学院生としての機会を与えていただきました、岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科に感謝の意を表します。

公表論文名

「Antacid attenuates the laxative action of magnesia in cancer patients receiving opioid analgesic.」

Journal: Journal of Pharmacy and Pharmacology, 68 (9) 1214~1221 (2016)