



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

氏名（本籍）	井深 宏和（岐阜県）
学位の種類	博士（医科学）
学位授与番号	甲第 43 号
学位授与日付	平成 30 年 9 月 28 日
専攻	医療情報学専攻
学位論文題目	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 (Study on antacid attenuates the laxative action of magnesia in cancer patients receiving opioid analgesic)
学位論文審査委員	(主査) 教授 加藤 善一郎 (副査) 教授 宇野 文二 (副査) 教授 稲垣 直樹 (副査) 教授 紀ノ定 保臣 (副査) 准教授 一宮 尚志

論文内容の要旨

<背景、目的>

がんによる死亡は年々増加の一途をたどっており、がん緩和ケアの必要性が高まってきている。がん性疼痛の治療には世界保健機構のがん疼痛除去のための3段階疼痛ラダーにしたがって実施されている。第1段階で投与される解熱鎮痛薬は胃粘膜障害を起こしやすい。その予防のためにH₂受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬が併用されていることが多い。また、疼痛が増強されると第2、第3段階の鎮痛薬であるオピオイドが使用される。その副作用として便秘が発現しやすいため、緩下剤である酸化マグネシウムが多く投与されている。酸化マグネシウムの効果発現にはその作用機序により酸の存在が重要である。しかし、解熱鎮痛薬の副作用予防で投与されている制酸剤は胃内pHを上昇させてしまい、酸化マグネシウムの効果を減弱させてしまうことが考えられる。

この研究ではオピオイド鎮痛薬を投与されている患者における緩下剤である酸化マグネシウムと制酸剤の薬理的相互作用について調査した。

<方法>

2007年1月から2014年の10月までの期間に初めてオピオイド鎮痛薬を投与された441人の患者から得られたデータをレトロスペクティブに解析した。オピオイド鎮痛薬を初めて投与されて1週間のうち3日間以上便通がなかったものを便秘と定義した。まず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で比較した。ついでオピオイド鎮痛薬による種々の緩下剤の便秘予防効果を制酸剤併用の有無で比較した。さらに酸化マグネシウムの便秘に対する予防効果における用量依存性を制酸剤併用の有無で比較した。

<結果>

最も多いがんは肺癌(21%)で、次いで消化器癌(20%)、膵臓/胆管癌(14%)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%)。緩下剤は74%の患者に処

方されており、酸化マグネシウムが単独投与された患者が76%であった。そのうち61%がプロトンポンプ阻害薬やH₂受容体拮抗薬のような制酸剤を投与されていた。酸化マグネシウムは最も多く使用されていた緩下剤であった(89%)。

緩下剤の予防投与を行わなかった場合、オピオイド鎮痛薬による便秘発現率は制酸剤併用無しの患者で58%、併用有りの患者で53%であり、制酸剤は便秘の発現に影響しないと考えられた。制酸剤併用無しの患者において、便秘の発現率は緩下剤併用無し(58%)と比較して、酸化マグネシウム単独投与の場合は11%($P<0.01$)、酸化マグネシウムと他の緩下剤併用投与の場合は18%($P<0.05$)と有意に低かった。制酸剤併用有無での便秘発現率は、酸化マグネシウム単独投与の場合(11%対25% $P=0.017$, χ^2 test)有意に便秘抑制効果が減弱されたが、酸化マグネシウムと他の緩下剤併用の場合(18%対19%)便秘抑制効果は変化がなかった。制酸剤併用無しの患者では酸化マグネシウムの用量に依存して便秘発現率は低下した(緩下剤なし:58%、1,000mg未満:21%、1,000mg-2,000mg:6%、2,000mg以上:6%)。一方、制酸剤併用有りでは、酸化マグネシウム低用量(<2,000mg)では便秘抑制は減弱する傾向が見られたが、高用量(>2,000mg)では便秘抑制効果に影響を及ぼさなかった。酸化マグネシウム単独投与において、プロトンポンプ阻害薬とH₂受容体拮抗薬間で緩下作用に及ぼす影響には違いがみられなかった。

酸化マグネシウムの緩下作用は酸に依存する場合としない場合の両方で影響を及ぼしていると考えられる。

酸化マグネシウム単独投与患者において、オピオイド鎮痛薬による便秘の発現の有無の患者情報を比較した。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%、 $P=0.016$)および酸化マグネシウムの1日用量[便秘あり:1,129mg(95%信頼区間:782mg-1,812mg)、便秘なし:1,456mg(990mg-3,000mg)、 $P<0.001$]であった。

<結論>

酸化マグネシウムによる緩下作用は1日用量が2,000mg未満の用量では胃酸分泌に依存的であり、制酸剤の併用により緩下作用は減弱されたが、1日用量が2,000mg以上の場合では制酸剤との相互作用は見られなかった。よって低用量の酸化マグネシウムと制酸剤の薬理的相互作用には注意して避けなければならない。

論文審査結果の要旨

申請者は、オピオイド鎮痛薬を投与されている患者における緩下剤である酸化マグネシウムと制酸剤の薬理的相互作用について検討した。本邦では、オピオイド鎮痛薬の副作用である便秘の予防目的で酸化マグネシウムが汎用されるが、オピオイド鎮痛薬服用患者の多くは、非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)を併用しており、この場合、NSAIDsによる胃潰瘍の予防目的で制酸剤も併用される。しかし、酸化マグネシウムの緩下作用の発現には、酸の存在が重要であり、制酸剤による胃内pHの上昇が酸化マグネシウムの緩下効果に及ぼす影響については明らかになっていなかった。

本研究により、酸化マグネシウムによる緩下作用は、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、酸化マグネシウムの1日用量が2,000mg以上の場合には制酸剤との相互作用が見られないことを明らかにした。また、制酸剤は他の緩下剤の作用には影響を及ぼさないことを明らかにした。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)もしくは酸化マグネシウム以外の緩下剤の

投与も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、高用量酸化マグネシウムは避けるべきであると考えられた。

以上の結果は、オピオイド鎮痛薬による便秘に対する緩下剤の適正使用に大きく寄与するものであり、オピオイド鎮痛薬投与による便秘の軽減によって患者 QOL が改善することが期待できる。このような観点から、申請者井深宏和の論文は学術的価値が極めて高く、博士学位論文に値するものと判定した。

学力確認結果の要旨

公聴会において、学位論文の内容を中心とし、これに関する事項についての発表は丁寧かつ分かり易いものであった。申請者は主査、副査及び公聴会出席者から、便秘の定義とその抽出方法、種々の Mg 製剤において Mg イオン化後の作用、がん化学療法の実状とその副作用対策、早期に緩和ケアを導入した際の生存率の違い等についての質問に対して的確な応答を行った。

以上の質問に対する回答は、博士後期課程を修了するに相応しい一定レベル以上のものであり、学位授与に値する能力を有していると判断した。

公聴会終了後、学位審査委員会の委員全員により、井深宏和氏は最終試験に「合格」と判定した。

論文リスト

Hirokazu Ibuka, Masashi Ishihara, Akio Suzuki, Hajime Kagaya, Masahito Shimizu, Yasutomi Kinosada and Yoshinori Itoh. Antacid attenuates the laxative action of magnesia in cancer patients receiving opioid analgesic. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2016;68(9):1214-1221 IF: 2.363