

学位論文審査結果の要旨

所 属	甲 三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻 臨床医学系講座 臨床薬剤学分野	氏 名	おかもと あきはる 岡本 明大
審 査 委 員	主 査 間山 裕二 副 査 竹内 万彦 副 査 西村 有平		

(学位論文審査結果の要旨)

Opioid therapy duration before naldemedine treatment is a significant independent risk of diarrhea: a retrospective cohort study

【主論文審査結果の要旨】

著者らは論文において下記の内容を述べている。

末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬であるナルデメジン (Naldemedine: NAL) は、オピオイド誘発性便秘症 (Opioid Induced Constipation: OIC) の治療薬として広く使用されている。一方で、NAL服用患者では下痢の発現頻度が高く、医薬品リスク管理計画の重要な特定されたリスクに挙げられている。しかしながら、NAL投与中の下痢発現に関連する危険因子に関する情報はほとんどない。本研究では、NALが開始された入院患者における下痢発現の危険因子について後方視的に調査した。

三重大学医学部附属病院において、2017年6月から2018年12月までにNALが投与された入院中の成人患者101名のうち、人工肛門造設患者、排便施行患者、NAL投与期間が3日未満の患者およびカルテ上に排便記録がない患者31名を除外した70名を対象とした。NAL開始後2週間以内にカルテ上に下痢の記載がある患者を下痢発現群とし、下痢発現の有無で2群に分けた。電子カルテより、性別、年齢、体重、Performance Status、クレアチニンクリアランス、NAL投与量、オピオイドの種類・投与量、NAL開始までのオピオイド投与期間、便秘リスク薬、緩下薬、プロトンポンプ阻害薬、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬、抗がん薬、抗菌薬、経管栄養の併用の有無を抽出した。NAL投与患者の下痢発現の危険因子を特定するために、単変量解析および多変量解析を行った。

下痢発現群は22名 (31%)、非発現群は48名 (69%) であった。NAL開始までのオピオイド投与期間は、下痢発現群が非発現群に比べ有意に長く (中央値: 27日 vs 4日, P = 0.002)、オピオイド投与期間のカットオフ値は17日であった (AUC = 0.729、感度64%、特異度77%)。NALによる下痢発現の危険因子は、NAL投与開始までの

オピオイド投与期間が17日を超過（オッズ比[OR] = 7.539、P = 0.016）と膵臓がん（OR = 6.217、P = 0.025）であった。実際に、オピオイド投与開始から1日以内にNALを投与した患者の下痢発現率は、オピオイド投与開始から17日を超過してNALを投与した患者に比べ有意に低かった（13% vs 54%、P = 0.030）。NAL開始までのオピオイド投与期間が長くなることにより、オピオイドの身体依存が形成され、NAL投与により麻薬の離脱症状が生じて下痢を誘発すると考えられた。

本研究は、NAL投与開始までの17日を超過したオピオイド投与期間がNALによる下痢発現の独立した危険因子であることを示唆した。

本論文は、NALによる下痢発現を抑制し、オピオイド投与時の安全な支持療法の構築に向けた重要な知見を示す論文であり、学術上極めて有益であり、学術論文として価値あるものと認めた。

Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences 7(1): 3

Published: February 1, 2021

doi: 10.1186/s40780-020-00187-3

Akiharu Okamoto, Kenji Ikemura, Eri Mizutani, Takuya Iwamoto and
Masahiro Okuda