

氏名	上 葛 義 浩
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第 1149 号
学位授与の日付	平成30年 3 月11日
学位論文題名	A Clinical Study on Administration of Opioid Antagonists in Terminal Cancer Patients: 7 Patients Receiving Opioid Antagonists Following Opioids among 2443 Terminal Cancer Patients Receiving Opioids 「終末期がん患者のオピオイド拮抗薬投与に関する臨床的研究: オピオイドを投与した終末期がん患者2443例の概要とオピオイド拮抗薬を投与した7例の検討」 Biological and Pharmaceutical Bulletin 40(3):278-283.2017.3
指導教授	東 口 高 志
論文審査委員	主査 教授 白 木 良 一 副査 教授 杉 岡 篤 教授 山 田 成 樹

論文内容の要旨

【緒言】

終末期がん患者は、悪液質による全身状態の悪化にともない、薬剤の代謝、排泄に関与する肝、腎機能の低下によって、オピオイド(OPI)の血中濃度が上昇し、呼吸抑制発現の危険性がある。一方、終末期がん患者のOPI過量による呼吸抑制に関して、現在まで詳細な報告は皆無である。

【目的】

OPIを症状緩和の最適用量で投与した終末期がん患者のうち、呼吸抑制を発現し、オピオイド拮抗薬(OA)を投与した患者の病態変化及び要因を明らかにすることである。

【対象】2004年4月1日～2015年3月31日に藤田保健衛生大学七栗記念病院の緩和ケア病棟に入院し、OPIによる適切な薬物療法を行った2443例、及び、これらのうちOAを投与した7例とした。

【方法】

OPIを投与した2443例、OAを投与した7例の患者背景を後方視的に調査した。OA投与の7例に関しては、OPI投与開始日の前日及び呼吸抑制発現時の腎機能、OA投与前後のOPI投与法を調査した。

【結果】

OPIによる薬物療法を行った2443例の患者背景は、年齢 75 ± 12 歳、OPI投与開始日の前

日のpalliative performance scale(PPS)は35(30-40)であった。原発部位は、呼吸器が578例(23.7%)と最も多かった。投与したOPIは、モルヒネ969例(39.7%)、モルヒネを含む複数のOPI 1127例(46.1%)、モルヒネ以外のOPI 347例(14.2%)であった。死亡直前まで投与していたOPIは、モルヒネ1776例(81.0%)、フェンタニル289例(13.2%)、オキシコドン127例(5.8%)であった。剤形は、注射剤が2128例(97.1%)であった。呼吸抑制を発現し、OAを投与した7例(0.3%)のOPIは、モルヒネ6例、オキシコドン1例であった。患者背景は、年齢 74 ± 5 歳、PPS 20(10-20)であった。原発部位は、肺4例、胃1例、膵1例、直腸1例であった。OPI併用薬は、非ステロイド性抗炎症薬3例、ゾレドロン酸2例、副腎皮質ステロイド3例、抗精神病薬6例であった。呼吸抑制発現時の腎機能変化は、モルヒネを投与した6例の推算糸球体濾過量(eGFR, mL/分/1.73m²)が、OPI投与開始日の前日35.8(30.1-121)、呼吸抑制発現時20.2(12.3-48.9)と有意に悪化した(p=0.03)。オキシコドン投与の1例は変化がなかった。OA投与前のOPI投与経路は、経静脈6例、経腸1例であった。OPI投与量は、モルヒネ注射剤換算で13.3(10-30)mg/日であった。OPI投与法は、同用量継続中が4例、変更後が3例であった。OA投与後は6例がフェンタニルへ変更し、1例は同薬剤のモルヒネを減量して投与した。

【考察】

OPI使用患者のOA投与率は0.3%と低く、OPIは適切に使用するかぎり安全な薬剤と考えられる。しかし、終末期がん患者の臨床経過では、急激に呼吸及び腎機能が低下することがあり、OPI過量が呼吸抑制の要因の一つと考えられる。OPI投与量に関しては、呼吸抑制との因果関係は低いと考えられる。従って、予測することは困難であるが、慎重に臨床経過を観察し、呼吸抑制を回避することが重要であると考えられる。

【結語】

終末期がん患者は、がんの病態進行による呼吸及び腎機能の低下により、OPIが過量となり呼吸抑制を発現することがあるため、病態の経時的変化を想定した薬物療法モニタリングの重要性が示唆された。

論文審査結果の要旨

終末期がん患者の疼痛制御及び呼吸困難に対するオピオイド(OPI)治療は必須である。しかし、呼吸抑制などの副作用もあり、OPI中止に反応しない場合、OPIに対するオピオイド拮抗薬(OA)が推奨される。しかし、実臨床に於いてOA投与の詳細な報告は、現在まで皆無である。

本研究はOPIを投与した終末期がん患者のうち、呼吸抑制を発現し、OA投与を要した患者の病態変化及び要因を明らかにした。2004年～2015年の12年間に藤田保健衛生大学七栗記念病院の緩和ケア病棟に入院し、OPIによる適切な薬物療法を行った2443例のうちOA投与を要したのは7例であった。OPI使用患者のOA投与率は0.3%と低く、OPIは適切に使用するかぎり安全な薬剤と考えられた。モルヒネ投与6例で、腎機能がOPI開始前日に比し、呼吸抑制発現時に有意に悪化していた。がんの病態進行による呼吸及び腎機能の低下により、オピオイドが過量となり呼吸抑制を発現することがあり、病態の経時的変化を想定した薬物療法モニタリングの重要性が示唆された。

質疑応答では、薬剤師としての観点から薬剤の副作用に対応する視点、またチームとしての取り組みも紹介され先進的かつ安全性に配慮されたシステムと評価された。

本研究では終末期がん患者のうち、オピオイド拮抗薬(OA)投与の頻度(0.3%)は低く、OA投与例の実態と病態変化、要因を明らかにした。また、本論文は英文誌Biological and Pharmaceutical Bulletin(IF; 1.683)にpublishされており、詳細な審査に基づき、その内容及び社会に供する重要性からも十分に医学博士授与に資するものと評価された。