

[短 報]

オピオイド誘発性便秘症へのナルデメジン開始時期と薬効の検討

奥田 泰考^{*1} 三瓶 祐貴^{*1} 品田 誠^{*1} 高倉 祐希^{*1}
 菅 留理^{*1} 齋藤 賢宏^{*1} 毛塚ちひろ^{*1} 星 ちはる^{*1}
 小林 直人^{*1} 藤井 博文^{*2} 須藤 俊明^{*1}

^{*1} 自治医科大学附属病院薬剤部

^{*2} 自治医科大学臨床腫瘍科

(2020年5月17日受理)

【要旨】 がん疼痛にオピオイド鎮痛薬が処方され、オピオイド誘発性便秘症に対しナルデメジンの処方を受けた患者を対象とし、ナルデメジン開始後の便性状および定期緩下関連薬数の変化について、後方視的に調査した。ナルデメジン開始後の便性状は、定期オピオイド鎮痛薬服薬期間の影響を受けず、緩下作用が認められた。定期オピオイド鎮痛薬導入後14日以内にナルデメジンを開始した場合、定期緩下関連薬数の減少が認められた。

キーワード：がん疼痛、オピオイド誘発性便秘症、ナルデメジン

緒 言

オピオイドは、消化管に存在する末梢の μ オピオイド受容体を介して消化管運動および消化管神経活動を抑制し、オピオイド誘発性便秘症 (opioid-induced constipation: OIC) を高頻度に発現させる¹⁻³⁾。緩下薬予防的投与の有効性は明らかになっているが²⁾、33.7～81.0%に便秘は生じているとの報告があり^{2, 4)}、日常臨床において患者が満足する対策がなされているとは言い難い。便秘は耐性ができにくく¹⁾、quality of life および activities of daily living の低下を招くため⁵⁾、オピオイドによる疼痛管理において、OIC 対策は重要である。

ナルデメジンは消化管の μ オピオイド受容体に結合し、オピオイド鎮痛薬に拮抗することにより OIC を改善する薬剤である⁶⁾。文献調査でオピオイド服薬期間とナルデメジンの有用性を検討した報告が確認できなかったため、より適切な処方時期の探索を目的に本研究を計画した。

方 法

1. 対 象

2017年7月1日から2018年12月31日の期間に、自治医科大学附属病院で、がん疼痛に対しオピオイド鎮痛薬およびナルデメジンの処方を受けた外来患者を対象とした。

2. 除外基準

下記の患者は除外とした。

- 1) 手術や検査でオピオイド鎮痛薬を使用した患者
- 2) 定期的な経腸栄養を使用している患者
- 3) がん薬物療法によりセロトニン拮抗薬を併用している患者
- 4) オピオイドレスキュー薬のみ処方となっている患者
- 5) Common Terminology Criteria for Adverse Events ver.4 で悪心および嘔吐が Grade3 以上の患者

3. 調査項目

年齢、性別、Performance Status (Eastern Cooperative Oncology Group)、原疾患、病期、腹膜播種の有無、定期オピオイド鎮痛薬、定期緩下関連薬、ナルデメジン処方開始までの定期オピオイド服薬日数、ナルデメジン開始までのオピオイド累積投与量、便性状について電子カルテを用いて後方視的に調査した。

4. 便性状の評価

便秘の定義は日本内科学会が定めた、3日以上排便がない状態または毎日排便があっても残便感がある状態とした。便性状の評価はブリストル便性状スケール⁷⁾を用いるのが一般的であるが、本調査はカルテ調査のため正確な評価が困難であり、Common Terminology Criteria for Adverse Events ver. 4での便秘および下痢のGradeを統合した9段階のスコアを作成し評価した(表1)。定期オピオイド鎮痛薬導入からナルデメジン開始までの期間の検討について、確立した評価法や報告が確認できなかったため、研究計画の段階で7日以内、8～14日以内、15～28日以内と定め調査した。ナルデメジンの薬効評価時期

問合せ：奥田泰考 〒329-0498 下野市薬師寺3311-1
 自治医科大学附属病院薬剤部
 E-mail：yasunari@jichi.ac.jp

表1 便性状評価スコア

スコア	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
	CTCAE ^{a)}	CTCAE ^{a)}	CTCAE ^{a)}	CTCAE ^{a)}		CTCAE ^{a)}	CTCAE ^{a)}	CTCAE ^{a)}	CTCAE ^{a)}
便性状	Grade4の 下痢	Grade3の 下痢	Grade2の 下痢	Grade1の 下痢	正常	Grade1の 便秘	Grade2の 便秘	Grade3の 便秘	Grade4の 便秘

a) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.

下痢

Grade1: ベースラインと比べて4回/日の排便回数増加, ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加.

Grade2: ベースラインと比べて4~6回/日の排便回数増加, ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加.

Grade3: ベースラインと比べて7回以上の排便回数増加, 便失禁, 入院を要する, ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度に増加, 身の回りの日常動作の制限.

Grade4: 生命を脅かす, 緊急処置を要する.

便秘

Grade1: 不定期または間欠的な症状, 便軟化剤/緩下剤/食事の工夫/浣腸を不定期に使用.

Grade2: 緩下剤または浣腸の定期的使用を要する持続的な症状, 身の回りの生活動作の制限.

Grade3: 排便を要する頑固な便秘, 身の回りの日常生活動作の制限.

Grade4: 生命を脅かす, 緊急処置を要する.

は外来受診日とし, 評価項目は定期緩下関連薬数および便性状の変化とした.

5. 統 計

統計ソフトは2019年12月1日に公開されたEZ^R version 1.41を使用した. EZ^RはRおよびRコマンドの機能を拡張した統計ソフトである. 統計学的評価はWilcoxon符号付順位と検定を用い, 有意水準は $p = 0.05$ とした.

6. 倫理的配慮

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠し, 自治医科大学倫理委員会の承認を得て実施した(臨大18-132). ナルデメジン服用後の下痢への対応は, 各主治医の判断で対症療法が実施された.

結 果

1. 患者背景

対象患者は89名(男性61名, 女性28名), 年齢中央値は65歳(33~78歳)であった. 原疾患は頭頸部癌が最も多く, 以下, 肺癌, 膵癌, 大腸癌の順であった. 定期オピオイド鎮痛薬は, オキシコドン徐放錠が最も多く処方され, 次いでトラマドール経口剤, モルヒネ徐放錠であった. 定期緩下関連薬は, 酸化マグネシウム, センノシド錠, ピコスルファートナトリウムの順で処方されており, ナルデメジン開始による投与量の統計学有意差は認められなかった(表2).

2. ナルデメジン開始後の便性状の変化

全患者では便性状スコアは 2.11 ± 0.43 から 1.09 ± 0.62 に変化し, $p = 0.021$ であった. 定期オピオイド鎮痛薬導入からナルデメジン開始までの期間で検討した結果, 7日以内では 1.88 ± 0.51 から 0.84 ± 0.69 ($p = 0.018$), 8~14日以内では 2.01 ± 0.66 から 0.99 ± 0.55 ($p = 0.012$), 15~28日以内では 2.12 ± 0.58 から 1.06 ± 0.64 ($p = 0.029$)であった(表3).

3. ナルデメジン開始後の定期緩下関連薬数の変化

全患者では定期緩下関連薬数は 2.03 ± 1.18 から 1.88 ± 1.28 と変化し, $p = 0.186$ であった. 定期オピオイド鎮痛薬導入からナルデメジン開始までの期間で検討した結果, 7日以内では 1.38 ± 0.32 から 0.97 ± 0.67 ($p = 0.021$), 8~14日以内では 1.46 ± 0.55 から 1.11 ± 0.61 ($p = 0.035$), 15~28日以内では 1.89 ± 0.74 から 1.71 ± 1.01 ($p = 0.116$)であった(表4).

考 察

患者背景の原疾患や腹膜播種の患者の割合を考慮すると, 本研究において器質的な要因による便性状の変化の可能性は少ないと考える.

定期オピオイド鎮痛薬導入からナルデメジン開始までの期間と便性状の変化について検討した結果, オピオイドの服用期間にかかわらずどの時期にナルデメジンを開始しても, 便性状は緩く変化していた. 本研究結果を考慮すると, ナルデメジン開始前に投薬されていた緩下薬との相加的な効果により, 想定よりも緩下作用が強く発現することが予想される. ナルデメジン開始後に緩下薬の効果を再評価することが, 重度な下痢を回避することに寄与すると考える.

定期オピオイド鎮痛薬導入からナルデメジン開始までの期間を考慮して定期緩下薬数の変化を検討した結果, 14日以内にナルデメジンを開始した場合, 有意に定期緩下関連薬数は減少していた. ナルデメジンは腸管でのオピオイドの消化管運動, 消化管神経活動の抑制作用に対して強力な拮抗作用を有することにより便秘改善作用を示すため⁶⁾, オピオイドの暴露期間が短い場合, ナルデメジンの薬効がより発現しやすい結果になったと推察する.

本研究結果は単施設の後方視的な検証であり, 広く臨床に適用するには前向き研究での検証が必要であるが, ナルデメジン開始時期を検討する一助となると考え, 短報とし

表 2 患者背景

対象患者	89
年齢 ^{a)}	65 (33-78)
性別 ^{b)}	
男性	61 (68.5)
女性	28 (31.5)
Performance Status (Eastern Cooperative Oncology Group) ^{b)}	
PS 0	26 (29.2)
PS 1	28 (31.5)
PS 2	33 (27.1)
PS 3	2 (2.2)
PS 4	0 (0)
原疾患 ^{b)}	
頭頸部癌	21 (23.6)
肺癌	20 (22.5)
膵癌	10 (11.2)
大腸癌	8 (9.0)
腎癌	6 (6.7)
胃癌	6 (6.7)
食道癌	5 (5.6)
肉腫	2 (2.2)
原発不明癌	2 (2.2)
胆管癌	2 (2.2)
悪性神経膠腫	1 (1.1)
前立腺癌	1 (1.1)
甲状腺癌	1 (1.1)
消化管間質腫瘍	1 (1.1)
病期 ^{b)}	
Stage I	4 (4.5)
Stage II	22 (24.7)
Stage III	23 (25.8)
Stage IV	40 (44.9)
腹膜播種 ^{b)}	
あり	7 (7.9)
なし	82 (92.1)
定期オピオイド鎮痛薬 ^{c)}	
オキシコドン徐放錠	68
トラマドール経口剤	28
モルヒネ徐放錠	19
フェンタニル貼付剤	14
コデインリン酸塩錠	8
ヒドロモルフォン徐放錠	3
タペンタドール徐放錠	1
ナルデメジン開始までのオピオイド累積投与量 (経口モルヒネ換算) ^{d)}	558 (0-22537)

定期緩下関連薬	n ^{e)}	ナルデメジン開始前投与量 中央値 (範囲)	ナルデメジン開始後投与量 中央値 (範囲)	p ^{e)}
酸化マグネシウム錠	81	1980 mg (500-3000)	1980 mg (500-1980)	0.49
センノシド錠	48	24 mg (12-48)	24 mg (12-36)	0.53
ピコスルファートナトリウム内用液	31	—	—	—
炭酸水素ナトリウム・無水リン酸二水素ナトリウム配合坐剤	6	1 個/回	1 個/回	1
ルピプロストン	5	24 µg (12-48)	24 µg (12-48)	1
大建中湯	4	15 g (15-30)	15 g (15-30)	1
リナクロチド	3	0.5 mg	0.5 mg	1
ピサコジル坐剤	2	1 個/回	1 個/回	1
センノシド散	1	24 mg	24 mg	1

a) 中央値 (範囲).

b) 人数 (%).

c) 人数 (重複あり).

d) mg (範囲).

e) Wilcoxon 符号付順位和検定.

表3 ナルデメジン開始による便性状スコアの変化

	n	ナルデメジン開始前	ナルデメジン開始後	p
全患者	89 ^{a)}	2.11 ± 0.43 ^{b)}	1.09 ± 0.62 ^{b)}	0.021
定期オピオイド鎮痛薬導入からナルデメジン開始までの期間				
7日目以内	11 ^{a)}	1.88 ± 0.51 ^{b)}	0.84 ± 0.69 ^{b)}	0.018
8日目から14日目以内	9 ^{a)}	2.01 ± 0.66 ^{b)}	0.99 ± 0.55 ^{b)}	0.012
15日目から28日目以内	18 ^{a)}	2.12 ± 0.58 ^{b)}	1.06 ± 0.64 ^{b)}	0.029

a) 人数.

b) 平均値±標準偏差.

表4 ナルデメジン開始による定期緩下関連薬数の変化

	n	ナルデメジン開始前	ナルデメジン開始後	p
全患者	89 ^{a)}	2.03 ± 1.18 ^{b)}	1.88 ± 1.28 ^{b)}	0.186
定期オピオイド鎮痛薬導入からナルデメジン開始までの期間				
7日目以内	11 ^{a)}	1.38 ± 0.32 ^{b)}	0.97 ± 0.67 ^{b)}	0.021
8日目から14日目以内	9 ^{a)}	1.46 ± 0.55 ^{b)}	1.11 ± 0.61 ^{b)}	0.035
15日目から28日目以内	18 ^{a)}	1.89 ± 0.74 ^{b)}	1.71 ± 1.01 ^{b)}	0.116

a) 人数.

b) 平均値±標準偏差.

て報告する.

利益相反：本稿において、開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 日本緩和医療学会. がん疼痛の薬物治療に関するガイドライン. 薬理学的知識. 金原出版, 東京, pp.42-83, 2014.
- 2) Ishihara M, Ikesue H, Matsunaga H, 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.
- 3) Kalso E, Edwards JE, Moore RA, et al. Opioids in chronic no-cancer pain: Systematic review of efficacy and safety. Pain 2004; 112: 372-380.
- 4) Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, et al. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: Results of a US and European Patient Survey (PROBE1). Pain Med. 2009; 10: 35-42.
- 5) Khansari N, Sohrabi M, and Zamani F. The usage of opioids and their adverse effects in gastrointestinal practice: A review. Middle East J. Dig. Dis. 2013; 5: 5-16.
- 6) 塩野義製薬株式会社. スインプロイク®錠インタビューフォーム. 2020年2月改訂.
- 7) O'Donnell LJ, Virjee J, and Heaton KW. Detection of pseudodiarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate. Br. Med. J. 1990; 300(6722): 439-440.
- 8) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. Bone Marrow Transplant. 2013; 48: 452-458.

A Study on the Timing of Prescription of Naldemedine and Its Effectiveness for Opioid-Induced Constipation

Yasunari OKUDA,^{*1} Yuki MIKAME,^{*1} Makoto SHINADA,^{*1} Yuki TAKAKURA,^{*1}
Ruri SUGA,^{*1} Takahiro SAITOH,^{*1} Chihiro KEZUKA,^{*1} Chiharu HOSHI,^{*1}
Naoto KOBAYASHI,^{*1} Hirofumi FUJII,^{*2} and Toshiaki SUDOH^{*1}

^{*1} Department of Pharmacy, Jichi Medical University Hospital,
3311-1, Yakushiji, Shimotsuke 329-0498, Japan

^{*2} Division of Clinical Oncology, Jichi Medical University,
3311-1, Yakushiji, Shimotsuke 329-0498, Japan

Abstract: The medical records of patients prescribed opioids for cancer pain and who received Naldemedine for opioid-induced constipation were retrospectively analyzed. The laxative effect of Naldemedine was demonstrated independently of the duration of regular opioid therapy. The number of regular laxatives used decreased in patients who started Naldemedine within 14 days after regular opioid administration.

Key words: cancer pain, Naldemedine, opioid-induced constipation