

臨床情報を用いた吃逆のリスク因子とその治療に関する研究

The Study of Risk Factors and Treatment of Hiccups Using
Clinical Information

平成 27 年度入学 細谷 龍一郎 (Hosoya, Ryuichiro)

指導教員 植沢 芳広

医薬品は様々な疾病の治療や症状コントロールに重要な役割を果たしている。しかし、薬物治療は有害事象を引き起こすこともあることから、リスクとベネフィットを正しく理解した医薬品の適正使用が、その価値を最大限に発揮するために必要である。薬物治療症例に付随する症状や医薬品の有害事象・副作用を評価するにあたり、病院などで蓄積された臨床データや副作用データベース等の利用が可能である¹⁾。これらに基づいて様々な医療情報データの特徴を理解し利用することは医療従事者にとって有用であると考えられる。本検討では、有害事象として報告数が少なく、またメカニズムや治療法が確立されていない吃逆(しゃっくり)を対象として、臨床データおよび副作用データベースの双方を用いることによって関連するリスク因子の抽出を試みた。さらに、古くから吃逆の治療に用いられる柿のへた煎に関する効果の検証を行った。

1.吃逆に関連する身体情報および患者背景

吃逆と関連する患者因子や薬剤に関する報告例は少なく、吃逆の原因疾患や関連薬剤などを臨床的かつ網羅的に調査した研究は極めて限られているのが現状である。そこで、急性期病院等で使用される医療情報である診断分類別包括評価（DPC）データを用いて、入院患者の吃逆発生状況を調査するとともに、患者情報、薬剤情報、そして治療内容等に関する検討を行った。平成 2014 年 4 月より 12 月における武蔵野赤十字病院の入院患者は 9,946 名であり、そのうち吃逆を呈した患者は 241 名であった。吃逆の発生率と性差を検討したところ 40 歳を境に男性の発生率が著明に上昇したため、40 歳を基準として 2 群に分類し解析に供した。40 歳以下の群の吃逆発生率は 1.2% であり、性差は認められなかった。本群における吃逆は新生児および低出生体重児に有意に発症していた。41 歳以上の群においての発生率は 3.2% であり、男性の発症頻度が有意に高かった。吃逆発症を目的変数とした多重ロジスティック回帰分析の結果、男性、入院中の化学療法、

表 1 吃逆のリスク因子

吃逆のリスク因子 (n = 7,509)	Odds ratio	95%CI	P-value
くも膜下出血、破裂脳動脈瘤	17.05*	7.13 - 37.67	< 0.0001
腎盂・尿管の悪性腫瘍	14.03*	3.87 - 46.22	0.0002
脳腫瘍	7.80*	2.53 - 19.77	0.0011
性別	6.41*	3.96 - 10.69	< 0.0001
非外傷性頭蓋内血腫(非外傷性硬膜下血腫以外)	5.83*	3.13 - 10.23	< 0.0001
膀胱、脾臓の腫瘍	5.74*	1.85 - 14.75	0.0044
膀胱腫瘍	4.51*	2.13 - 8.60	0.0003
化学療法	3.41*	2.26 - 5.04	< 0.0001
食道の悪性腫瘍(頸部を含む。)	2.82	0.91 - 7.17	0.0708
肺の悪性腫瘍	2.47*	1.44 - 4.07	0.0015
死亡の有無	2.07*	1.19 - 3.43	0.0110
胃の悪性腫瘍	2.00	0.94 - 3.81	0.0689
身長	1.35	0.27 - 6.70	0.7140
BMI	0.02*	0.003 - 0.16	0.0002

*: indicated a significant odds ratio

24 時間以内の死亡、低 BMI、中枢神経性の疾患、および様々な臓器の悪性腫瘍が独立したリスク因子として抽出された。患者

身体情報である低 BMI と吃逆の関連は新規知見である（表 1）。一方、化学療法が吃逆を引き起こす重要な因子であることが確認された。さらに吃逆と関連が深い疾患の網羅的な抽出を達成した。これらの知見は吃逆発症を予測する臨床上有用な指標となるものと期待される²⁾。

2.化学療法因性吃逆のリスク因子解析

がん化学療法では、抗がん剤の様々な副作用症状が患者の QOL を著しく低下させることがある。先行研究により我々は入院中の患者に対する化学療法が吃逆のリスク因子になることを見出した²⁾。そこで化学療法に伴う吃逆の誘発因子、特に使用薬剤との関連を明らかにするため、臨床データを用い後方視的な研究を行った。武蔵野赤十字病院において 2014 年 4 月から 12 月の間に入院中の患者を対象として、患者基礎情報、使用薬剤、そして化学療法の種類と治療スケジュール等を電子カルテより抽出した。各項目において吃逆発症を目的変数とする単変量解析を実施し、有意な相関を認めた薬剤に関して投与量との関連を検討した。さらに、多重ロジスティック回帰分析を行いリスク因子の独立性を確認した。注射抗がん剤による化学療法施行患者は 292 名であり、そのうち 48 名が吃逆を呈していた (16.4%)。吃逆の発生は化学療法開始日より平均 1.7±1.3 日であった。吃逆発症と有意に関連がある癌腫は肺がん、および膀胱がんであった。患者情報に関する多重ロジスティック回帰分析の結果、男性、悪心嘔吐、デキサメタゾン、シスプラチン、およびエトポシドが独立した因子として抽出された (表 2)。さらに嘔気・嘔吐と吃逆の関連が新たな知見として認められた。薬剤投与量と吃逆の関連を調

査したところ、シスプラチン、ペメトレキセド、ゲムシタビン、エトポシドの投与量は吃逆の発

表 2 化学療法関連吃逆のリスク因子

化学療法関連吃逆のリスク因子 (n = 292)	Odds ratio	95%CI	P-value
男性	72.69*	6.97 - 757.64	0.0003
悪心嘔吐	41.94*	3.93 - 447.13	0.002
尿管	18.44	0.24 - 1416.27	0.1883
デキサメタゾン	4.55*	1.22 - 16.91	0.0237
ゲムシタビン	3.95	0.72 - 21.57	0.1128
シスプラチン	3.85*	1.52 - 9.70	0.0044
エトポシド	3.72*	1.14 - 12.11	0.0293
疼痛	3.42	0.94 - 12.44	0.0613
ペメトレキセド	1.72	0.46 - 6.38	0.4168
体表面積	0.37	0.02 - 7.44	0.5106

*: indicated a significant odds ratio

症と正の相関を示した。一方、デキタメタゾンは投与量非依存的であることが示され、その発症メカニズムは上記抗がん剤とは異なる

可能性が示唆された³⁾。

3. 大規模副作用データベースを用いた吃逆発症リスク因子の探索

臨床データを用いた上記研究により吃逆のリスク因子の抽出を検討してきた^{2,3)}。しかし、単施設研究のため様々なバイアスの可能性が考えられた。そこで、薬剤情報をより多く含む本邦の大規模副作用データベースを用いて、吃逆のリスク因子の探索を行った。独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)の医薬品副作用データベース(JADER)を用いて、吃逆を惹起する薬物、および患者背景別の傾向を解析した。JADERから有害事象の被疑薬に関する症例データを抽出し、吃逆発症の有無と各薬物の有無から2×2の分割表を網羅的に作成し、

オッズ比とFisherの正確検定のP値を算出した。それらの値

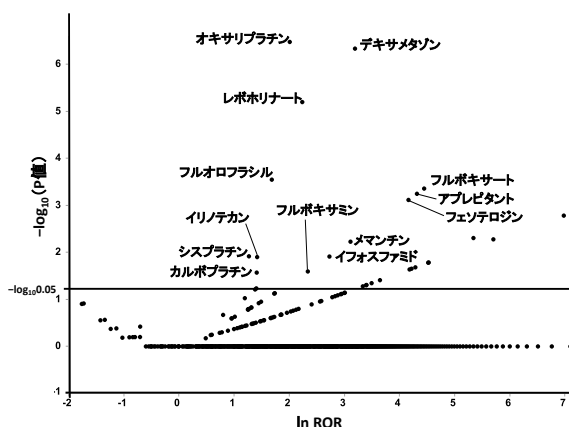


図1 吃逆発生と関連のある薬剤名
※右上方に行くほど吃逆との関連性が強い

を用いて散布図を描画し、吃逆発生と関連の深い薬剤を観察した(図1)。さらに、吃逆の報告が3件以上かつ正確検定が有意な被疑薬を、性別、体重、身長、および年齢とともに多重ロジスティック回帰分析に供した。吃逆の報告例は156例であり、そのうち96%以上が男性であった。多重ロジスティック回帰分析の結果、有意な吃逆誘発因子として性別、高身長、デキサメタゾン、および抗がん剤を認め

表3 吃逆のリスク因子

吃逆のリスク因子 (n = 436,190)	Odds ratio	95%CI	P-value
男性	32.62*	6.79 - 586.12	< 0.0001
デキサメタゾン	31.85*	9.60 - 78.32	< 0.0001
レボホリナート	8.89*	3.41 - 19.15	0.0001
カルボプラチン	7.65*	2.31 - 18.79	0.0026
フルオロウラシル	6.46*	2.67 - 13.35	0.0002
オキサリプラチン	5.59*	2.45 - 11.13	0.0002
イリノテカン	3.89*	1.17 - 9.53	0.0294
シスプラチン	3.3	0.99 - 8.09	0.0508
身長	1.05*	1.02 - 1.09	0.0012
体重	1.01	0.99 - 1.03	0.1954
年齢	1.01	0.99 - 1.03	0.2478

*: indicated a significant odds ratio

た（表3）。以上の検討により、大規模副作用データベースを用いた解析が臨床データの場合と同様の結果を示すことが確認された⁴⁾。

4. 柿のへた煎を用いた吃逆治療

武蔵野赤十字病院では吃逆の治療薬として、柿のへたを煎じて調製する柿蒂エキス院内製剤である「柿のへた煎」が処方されることが多い。柿蒂エキスは古くから吃逆の治療薬として知られるがその研究報告は少ないため、当院での処方実態および効果に関する調査を行った。2011年10月から2016年5月の間に柿のへた煎が処方された患者を対象として患者情報、使用薬剤、および柿のへた煎の効果電子カルテから後方視的に調査した。柿のへた煎は179名に処方されており、その処方理由としては化学療法が最多であった。効果不明や未服用などの30名を除外した149名に対してカルテの記載より効果を判定した結果、吃逆の減弱等が現れた患者は107名（72%）であった。効果の有無を目的変数とし、患者因子を説明変数とした単変量解析では、化学療法施行患者において有意な効果を認めた。柿のへた煎の有効性に患者身体情報もしくは併用薬剤による相違は認められなかった。一方、柿のへた煎を処方された全ての患者において有害事象は認められなかった。有効性および安全性の観点から、本剤は吃逆治療の初期導入薬として有用であると考えられる。また、本剤は化学療法関連吃逆に対し高い効果を示すことから、副作用の補助療法薬として期待できると考えられる⁵⁾。

総括

吃逆に関して、医療情報データを用いてリスク因子の抽出を行った。臨床データおよび大規模副作用データベースを用いることで吃逆発症に係わる重要被疑薬を抽出することができた。これらの結果

は薬剤使用における有害事象の予測等に有用な情報になると考える。さらに、吃逆と関連する患者の身体情報に関する知見より、吃逆の発症を患者の基礎情報から予測し得る可能性を示した。一方、吃逆の治療法に関しては柿のへた煎に注目しその効果の特徴を明らかにした。柿のへた煎には有害事象を認めないことから、吃逆の初期導入薬としての可能性を示唆する結果となった。

患者の QOL を著しく損なう可能性のある吃逆に対して、新たなリスク因子を抽出するとともに吃逆の治療法に関する新たな知見を得ることができた。今後、本知見に基づいた吃逆発症のメカニズムの解明、およびより有効な治療法の確立が望まれる。

《 参考文献 》

- 1) Hosoya R., Sato Y., Ishida E., Shibamoto H., Hino S., Yokote H., Kamata T., *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, **27**, 1914-1920 (2018).
- 2) Hosoya R., Tanaka I., Ishii-Nozawa R., Amino T., Kamata T., Hino S., Kagaya H., Uesawa Y., *J. Pharma. Pharma. Sci.*, eJPPS-167 (2018).
- 3) Hosoya R., Tanaka I., Ishii-Nozawa R., Amino T., Kamata T., Hino S., Kagaya H., Uesawa Y., *Pharmacol. Pharm.*, **9**, e331-343 (2018).
- 4) Hosoya R., Uesawa Y., Ishii-Nozawa R., Kagaya H., *PLOS ONE*, **12**, e0172057 (2017).
- 5) 細谷龍一郎, 石坂範子, 永村陽一郎, 野澤(石井)玲子, 網野猛, 鎌田智幸, 日野斉一, 加賀谷肇, 植沢芳広, *癌と化学療法*, in press.