

論文審査の結果の要旨

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

論文提出者 細谷 龍一郎 (Hosoya, Ryuichiro)

医薬品は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。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。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。そこで、急性期病院等で使用される診断分類別包括評価（DPC）データを用いて、吃逆と関連する患者情報や治療内容等に関する検討を行った。対象期間における入院患者 9,946 名のうち吃逆を呈した患者は 241 名であった。40 歳以下の群において性差は認められず、病名分類では新生児および低出生体重児に有意に発症していた。41 歳以上の群で

は男性の発症頻度が有意に高く、多重ロジスティック回帰分析の結果、男性、化学療法、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。身体的情報や化学療法が吃逆と関連する重要因子であることが新たに確認された。

2.化学療法関連吃逆のリスク因子解析

化学療法に伴う吃逆のリスク因子を明らかにするため、入院中に化学療法を施行した患者を対象として、患者基礎情報や使用薬剤等を電子カルテより抽出し、各項目において単変量解析、および多重ロジスティック回帰分析を行った。化学療法関連吃逆の発症率は16.4%であり、治療開始日より平均 1.7 ± 1.3 日で発症していた。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。患者の症状と吃逆の関連が新たな知見として認められた。さらに、薬剤の投与量と吃逆の関連を調査したところ、抗がん剤の投与量は吃逆発症と正の相関を示し、デキサメタゾンは投与量非依存的事であることが示され、そのメカニズムは異なる可能性が示唆された。

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

本邦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。さらに、多重ロジスティック回帰分析により、性別、高身長、デキサメタゾン、および数種の抗がん剤を独立したリスク因子として認めた。データベースを用い、多様な薬剤群より有害事象のリスク因子を検討する本

手法は吃逆に関する臨床上重要な知見の獲得に有用であると考えられる。

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院内製剤である「柿のへた煎」が処方されることが多い。柿のへた煎が処方された患者 149 名を対象とした後方視的調査の結果、吃逆の減弱等が現れた患者は 107 名であった。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られた。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。

これらの研究により、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。

平成 31 年 3 月 1 日

主査 明治薬科大学 教授

植 沢 芳 広 印

副査 明治薬科大学 教授

庄 司 優 印

副査 明治薬科大学 准教授

野 澤 玲 子 印