

【26】

氏 名	やま なか えりこ 山 中 恵里子
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第764号
学位授与の日付	令和2年3月4日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (麻酔・疼痛学)
学位論文題目	Effect of methadone on cardiac repolarization in Japanese cancer patients : a longitudinal study (日本人がん患者におけるメサドンの心筋再分極への影響)
論文審査委員	(主査) 教授 藤 田 朋 恵 (副査) 教授 奥 田 泰 久 教授 徳 田 信 子

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

本邦において難治性がん疼痛に対して長時間作用型 μ オピオイド受容体作動薬（合成麻薬）のメサドンが使用できるようになった。メサドンは心電図上のQT間隔（QT）を延長することが知られており、Torsades de pointesなどの致死的不整脈を誘発し、突然死のリスクがあることが指摘されている。そのため、メサドン投与中は必要に応じて心電図QT等の心筋再分極への影響を評価することが推奨されている。心筋再分極の不均一性は心室性不整脈発生の要因とされており、日本人がん患者においてメサドンを安全に使用するために、メサドンの心筋再分極への影響を調べることは急務とされている。

【目 的】

本研究では、メサドンの投与が心室性不整脈発生の予測因子とされているQT dispersion（QTD：12誘導心電図上の最大QTと最小QTの差）及びT peak-T end（Tp-Te：T波の頂点とその終点の間隔）を延長するか、メサドンの投与量とQTD、Tp-Teなどの心電図計測値に相関関係があるかについて調べることを目的とする。

【対象と方法】

獨協医科大学生命倫理委員会の承認を得た後に本研究は行われた。対象は、当院において2013年4月から2019年3月の間に、メサドンを投与されていたがん疼痛患者17人で、試験デザインは後ろ向き研究である。心電図の記録は、メサドン投与前、投与1週間後、1ヶ月後、2ヶ月後に行った。

各々の12誘導心電図からQT、補正QT (QTc)、QTD、QTc dispersion (QTcD)、Tp-Te、Tp-Te/QT比、Tp-Te/QTc比を計測した。統計学的処理は、心電図計測値の経時的変化についてはone-way ANOVAを、メサドンの投与量と心電図計測値との相関関係についてはスピアマンの順位相関係数を用いて行った。尚、QTcの算出にはFridericiaの公式を用いた。有意水準は0.05 (5%) とした。

【結 果】

QTD、QTcD、Tp-Te/QT比、Tp-Te/QTc比に変化はなかったが、メサドン投与2ヶ月後のTp-Teは有意な延長が認められた(開始前: 82 ± 17 msec、投与開始2ヶ月後: 106 ± 20 msec、 $p=0.018$)。また、Tp-Teとメサドン投与量との間に正の相関関係が認められた($r_s=0.4$ 、 $p=0.041$)。

【考 察】

メサドンは、痛みの緩和やオピオイド依存患者の治療に用いられる一方、有害作用として心電図上のQT間隔延長作用が知られている。過去の報告では、メサドン投与患者の約2%にQTc延長が認められ、心臓突然死が散見されている。特に、メサドンの高用量投与は致死的心室性不整脈のリスク因子であると考えられている。がん患者における安全性はいまだ不明であるが、必要に応じて心電図検査を行い、QTを正常範囲に保ちながら投与を継続すれば、メサドンはがん疼痛に非常に有用な薬剤であると理解されている。そのため、メサドンを投与されているがん疼痛患者でQT延長を認める場合、致死的心室性不整脈の発生リスクを最小化する必要がある。

メサドンがQTD及びTp-Teを僅かに増加させ、Tp-Teが死亡率の増加に関連していたという報告がある。本研究では、メサドンは投与開始2ヶ月後に、QTDに有意な変化は認められなかったが、Tp-Teの延長が確認された。近年、Tp-Teは貫壁性心筋再分極のばらつきを反映する値として、QTのばらつきを示すQTDと共に致死的不整脈発生の指標として注目されている。そのため、メサドンを投与されているがん疼痛患者でQT延長を認める場合、申請者らはこれらを考慮し、メサドンの投与患者では多面的に心筋再分極の変化を観察することの重要性を認識するに至った。また、比較的低用量のメサドン投与ががん患者においても不整脈発生の潜在的リスクを考慮する必要があると考えられた。

本研究と過去の報告で異なる結果(QTDに変化はなく、Tp-Teに変化が認められたこと)である理由について、(1) 症例数が心筋再分極のばらつきを検出するには不十分であった、(2) Tp-TeはQTDよりもQT延長の影響を受けやすい、(3) 対象者ががん患者であった、等が考えられた。また、本研究において、メサドン投与量とTp-Te/QT比またはTp-Te/QTc比との間に有意な相関関係は認められなかったが、メサドン投与量とTp-Teとの間に有意差が認められたことは、症例数が十分でなかったために生じた可能性を考えている。これらを考慮すると、心筋再分極とメサドン投与量との相関関係を適切に評価するためには、症例数を増やすことを含めさらなる研究が不可欠である。しかしながら、本研究結果は、がん疼痛患者において、メサドンの2ヶ月間の投与によりTp-Teが100ms程度まで延長されること、Tp-Teの延長にはメサドンの投与量が影響をおよぼしていることを明確にした。以上の結果から、申請者らは、メサドン投与による致死的心室性不整脈の発生を回避するために、Tp-Teが100msec以上となった場合、メサドンの投与中断の可否を検討すべきであると考えている。

本研究論文は、日本人がん患者におけるメサドンの心筋再分極への影響を調べた初めての報告であ

る。論文の限界点として以下のようなことが挙げられる。一つは、症例数が十分でなかったことである。その理由として、本邦において2013年より使用が開始されているメサドンは、諸外国とは異なり、難治性がん疼痛（他のオピオイド鎮痛薬に抵抗するがん疼痛）のみに適応があるため、使用できる患者に限られていたという背景があった。もう一つは、後ろ向き研究であったため、対象患者の背景（がんの種類、合併症、使用している抗がん薬）が様々であり、それらが心電図結果に影響を与えた可能性があった。実際、単変量ロジスティック回帰分析を用いた研究では、乳がん、大腸がん及びそれらの抗がん治療薬がQT延長に影響を与える可能性が指摘されている。今後、申請者らは、メサドンのがん疼痛患者における心筋再分極に対する影響を明らかにするために、症例の集積を継続し、がんの種類別に心筋再分極に対するメサドンの影響を解析するなど多面的なアプローチを行っていく予定である。将来的には、多施設での前向き研究も不可欠である。

【結 論】

メサドンを投与されたがん疼痛患者の心電図解析において、QTDをはじめとしてQT、QTc、QTcD、Tp-Te/QT比、Tp-Te/QTc比の延長は認められなかったが、Tp-Teは投与量依存的に延長が認められた。メサドンの投与量とTp-Teに正の相関関係が示された。本研究結果から、がん疼痛治療におけるメサドンの使用が、致死的心室性不整脈の潜在的リスクを高める可能性があることを認識することができた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

本邦において難治性がん疼痛に対して長時間作用型 μ オピオイド受容体作動薬（合成麻薬）であるメサドンが使用できるようになった。メサドンは、他の薬剤に耐性が生じた難治性疼痛にも極めて有効である。一方で、メサドンは心電図上のQTを延長することが知られており、Torsades de pointesなどの致死的不整脈を誘発し、突然死のリスクがあることが指摘されている。そのため、メサドン投与中は必要に応じて心電図によるQT等の心筋再分極の評価が推奨されている。心筋再分極の不均一性は心室性不整脈発生の要因とされており、日本人がん患者において安全に使用するために、メサドンの心筋再分極への影響を調べることは急務とされている。

申請論文では、日本人がん患者において、メサドンの投与が心室性不整脈発生の予測因子とされているQTD及びTp-Teに影響するか、メサドンの投与量とQT、Tp-Teなどの間に相関関係があるか、を明らかにすることを目的としている。対象者はメサドンを投与された17名（申請者施設において2013年4月から2019年3月の間にメサドンを投与されたがん疼痛患者）で、後ろ向きに心電図が解析された。心電図の計測は、メサドン投与前、投与1週間後、1ヶ月後、2ヶ月後に行われた。各々の12誘導心電図からQT、QTc、QTD、QTcD、Tp-Te、Tp-Te/QT比、Tp-Te/QTc比が計測された。

得られた結果では、QTD、QTcD、Tp-Te/QT比、Tp-Te/QTc比に変化はかったが、メサドン投与2ヶ月後のTp-Teが有意に延長していた（開始前： 82 ± 17 msec、投与開始2ヶ月後： 106 ± 20 msec、 $p=0.018$ ）。さらに、Tp-Teとメサドン投与量の間に正の相関関係を認めた（スピアマンの順序相関

係数、 $r_s=0.4$ 、 $p=0.041$)。Tp-Teの延長が認められたときのメサドンの投与量は一日平均53mgで、Tp-Teと投与量との相関関係はメサドン一日約20mgから約100mgの範囲で認められた。また、メサドン投与前からQTD及びQTcDには大きなばらつきを認めた(変動係数: QTD 29.3%、QTcD 33.3%)。

申請論文の母集団においてメサドン投与前からQTD及びQTcDのばらつきが認められ、またメサドンの低用量(一日100mg以下)投与によりTp-Teの延長が認められた。これらの要因として、対象ががん患者であるため、メサドン投与前から高用量のオピオイド鎮痛薬が投与されていたこと、がん患者特有の病態、各種薬剤の併用等が推測された。メサドンによる心筋再分極への影響を早期に発見するためには、QTDやQTcDのみならず、Tp-Teを計測するなどの多面的な評価が重要であることが示唆された。

【研究方法の妥当性】

申請論文は、心血管疾患や呼吸機能低下をきたす呼吸器疾患、脳血管疾患を除外したがん疼痛患者を対象にしている。また、メサドン投与前に心電図検査を行い、QTに異常を認めたがん患者も除外している。メサドン増量約1週間後に血中濃度が安定するため、そのタイミングで心電図検査が施行され、その後は、定期的な心電図検査が行われた。このように、メサドンが安全に投与された患者を対象に研究が行なわれ、その方法は妥当なものである。また、研究に組み入れられたすべての患者から同意を得て、倫理的な配慮が十分に行われている。

【研究結果の新奇性・独創性】

申請論文では、従来の報告とは異なり低用量メサドン投与によるTp-Te延長作用が示唆された。がん疼痛患者においては、がん特有の病態、あるいはオピオイド鎮痛薬や抗がん薬などの併用薬の投与によってTp-Te延長作用が増強されるかもしれない。これは、本研究の新奇性を示す結果である。本研究結果から、がん疼痛患者において、Tp-Teがメサドンの心筋再分極への影響を示す指標になり得ることが示され、これは独創性を示す結果である。

【結論の妥当性】

申請論文では、従来の報告とは異なる低用量メサドンによる心筋再分極への影響が示唆され、その理由として、がん特有の病態、あるいはメサドン投与前の高用量オピオイド投与の影響などが推察された。また、メサドンの血中濃度が安定すると考えられる1週間後以降の心電図計測値について、ベースラインとの差を用いて評価している。このような評価方法により、患者間の変動の影響を小さくしている。結論は妥当なものであると考える。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、日本人がん疼痛患者17名を対象にメサドン投与による心筋再分極への影響を2ヶ月に亘って後ろ向きに調査した。本論文は、少数の患者を対象とした観察研究であるが、実地臨床において心室性不整脈を予防するための安全指標として心電図Tp-Te延長が、メサドンの投与量調節または治療継続の可否判断に有用であるかもしれないことを示した。今後、患者背景の偏り、患者数、対照群の設定を考慮した前向き比較研究によってメサドンのがん疼痛患者における心筋再分極に対する

影響を明確にする必要がある。

【申請者の研究能力】

申請者は麻酔疼痛学に関し、幅広い学識を有しており、過去の報告をもとにメサドン投与における心筋再分極への影響という実地臨床に即した研究に着手している。データの収集方法やその統計学的解析・評価は適切であり、そこから得られた情報に関し、適切な考察を行い貴重な知見を得ている。よって、申請者の研究能力は高いと評価した。

【学位授与の可否】

本申請論文は日本人がん疼痛患者に対するメサドンの安全な投与方法について新しい知見を示したという点で独創的かつ優れた研究内容であり、がん疼痛治療を行う上で、有益な情報を示した点で当該分野への貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

Cardiology and Therapy

(9 : 119-126, 2020)