

[原著論文]

肺がん患者におけるオピオイドによる副作用の増悪因子の探索

岸 里奈^{*1,*2} 宮崎 雅之^{*2} 桐山 典子^{*2} 進藤有一郎^{*3} 近藤 征史^{*3}
今泉 和良^{*3} 毛利 彰宏^{*1,*2} 山田 清文^{*2} 長谷川好規^{*3} 野田 幸裕^{*1}

^{*1} 名城大学大学院薬学研究科病態解析学 I

^{*2} 名古屋大学医学部附属病院薬剤部

^{*3} 名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科

(2010年10月19日受理)

【要旨】 疼痛緩和治療におけるオピオイドの適正使用の立案と実施を目的として、オピオイドによる消化器症状の副作用と、それらの発現頻度・程度を増悪させる可能性のある因子との関連性について検討した。名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科病棟において、オピオイドを新規に導入した肺がんの入院患者37名を対象とした。オピオイド導入時に全身状態の指標である performance status (PS) が3以上または best supportive care (BSC) の患者において、オピオイドによる便秘、悪心または嘔吐のいずれかが発現した患者の割合は、PS 2以下または BSCでない患者のそれに比べ、有意に増加していた。そのリスク比は、それぞれ3.94 ($p < 0.01$)、2.30 ($p < 0.01$)であった。オピオイドの導入時期が遅延するほど副作用発現頻度・程度が増悪するため、早期から適切に疼痛評価を行うことや、オピオイド導入が必要な場合は迅速にオピオイドを導入することが提唱されている。それらに加え、本調査結果から、全身状態が悪化あるいは BSC の患者にオピオイドを導入する場合は、副作用対策を強化する必要があると示唆される。

キーワード：オピオイドによる副作用、増悪因子、全身状態

緒 言

がん疼痛患者に対してオピオイドを適正に使用するには、早期から適切に疼痛評価を行うこと、オピオイド導入が必要と判断された場合には迅速に導入すること、オピオイド導入時から並行してオピオイドによる便秘、悪心および嘔吐に対する副作用対策を実施することが重要である。特に、オピオイドによる副作用は患者の QOL を著しく低下させ、そのため治療継続が困難になる場合さえある。オピオイドによる副作用を増悪させる可能性のある因子をあらかじめ把握しておけば、適切な副作用対策を実施しながら、迅速にオピオイドが導入できるものと思われる。オピオイドによる代表的な副作用である便秘、悪心、嘔吐および

び眠気のなかでも、便秘、悪心および嘔吐は、鎮痛作用を示す用量よりも低用量で発現し、それらの発現頻度は高く、これらを増悪する因子について詳細に調べた研究はない。したがって、本研究では便秘、悪心および嘔吐に焦点を当てた。

本研究において焦点を当てた便秘、悪心あるいは嘔吐の主な原因として、オピオイド増量¹⁾、脳転移²⁾、消化管閉塞³⁾または腹水⁴⁾、がん化学療法施行⁵⁾、放射線療法施行⁶⁾、高カルシウム血症^{7,8)}、性別⁹⁾が挙げられる。がん疾患に関連した便秘がすでに発現している患者では、オピオイドを使用することによって便秘が増悪すると報告されていることから¹⁰⁾、前述した便秘、悪心あるいは嘔吐の主な原因は、オピオイドによって発現する便秘、悪心および嘔吐の増悪因子になる可能性がある。

全身状態の指標である performance status (PS) は、がん患者の原疾患に対する治療方針や予後を決定づける重要な因子である^{11,12)}。終末期がん患者の PS と血清アルブミン値との間に負の相関関係が認められることから¹³⁾、がんの進行に伴い PS は増悪し、それに伴い血清アルブミン値も低下する可能性がある。血清アルブミン値 (標準値: 4.0 ~ 5.0 g/dl) が 3.5 g/dl 以下の場合、栄養状態が低下していること、2.5 g/dl 以下の場合、血漿膠質浸透圧の低下により浮腫が発現することが報告されている¹⁴⁾。したがって、PS、治療方針および血清アルブミン値は、がん患者の病状やがんの進行状況などの指標となり、患者の状

問合先：野田幸裕 〒468-8503 名古屋市天白区八事山150 名城大学大学院薬学研究科病態解析学 I

E-mail : y-noda@med.nagoya-u.ac.jp

略語一覧

PS : 一般状態 performance status

BSC : ベストサポータティブケア best supportive care

QOL : Quality of Life 生活の質

RR : リスク比 risk ratio

CI : 信頼区間 confidence interval

CTCAE v3.0 : 有害事象共通用語規準 v3.0 common terminology criteria for adverse events v3.0

ECOG : 米国東海岸癌臨床試験グループ eastern cooperative oncology group

ADL : 日常生活動作 activities of daily living

態が悪化してからオピオイドを導入した場合は、オピオイドの副作用の発現を増悪しやすいものと考えられる。

本研究では、オピオイドによる副作用の発現頻度・程度を増悪させる可能性のある因子（PS、治療方針、血清アルブミン値、オピオイド増量、脳転移、消化管閉塞または腹水、がん化学療法施行、放射線療法施行、高カルシウム血症および性別）を評価し、これらとオピオイドによる副作用の発現頻度・程度との関連性を解析した。

方 法

1. 調査期間および対象患者

名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科病棟において、2007年7月から2008年7月の間に、疼痛緩和治療を目的としてオピオイドを新規に導入した肺がんの入院患者を対象とした。なお、本研究は、当院の倫理規程の承認のもとで行った。

2. 調査・評価項目

各調査・評価項目は、電子カルテを用いて、医師・看護師・薬剤師記録および処方歴をレトロスペクティブに調査し、リスク比（risk ratio; RR）およびその95%信頼区間（confidence interval; CI）を算出した。

1) オピオイドによる副作用の評価

オピオイドによる便秘、悪心および嘔吐は、有害事象共通用語規準（common terminology criteria for adverse events v3.0; CTCAE v3.0）を用い、オピオイド導入後の4週間において最も重症度の高かったGradeで評価した。なお、本研究の全対象患者は、オピオイド導入初日からオピオイドによる便秘および悪心・嘔吐を予防するため、それぞれ緩下剤（酸化マグネシウム）および制吐剤（プロクロペラジン）を使用していた。したがって、便秘は全対象患者が緩下剤を使用していたのでGrade 1あるいは2として評価されることから、Grade 2以下を「顕著な発現なし」、Grade 3以上を「顕著な発現あり」とした。悪心および嘔吐はGrade 1以下を「顕著な発現なし」、Grade 2以上を「顕著な発現あり」とした。便秘（Grade 3以上）、悪心（Grade 2以上）または嘔吐（Grade 2以上）のいずれの事象も発現しなかった場合を副作用の「顕著な発現なし」、いずれかの事象が発現した場合を副作用の「顕著な発現あり」とした。

2) 各種増悪因子の評価

オピオイド導入時の患者の状態を、米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG）で定められた全身状態を表す指標（performance status; PS）、治療方針および血清アルブミン値を用いて評価した。すなわち、オピオイド導入時に20歳以上、75歳未満の肺がん患者において、がん化学療法の適応となるPS 2以下と、適応とならないPS 3以上の患者に分類し

た。オピオイド導入時の治療方針が、積極的な治療を行わずに、対症療法（best supportive care; BSC）のみの治療に移行する以前であった場合を「BSC以前」、BSCのみの治療に移行した以後であった場合を「BSC以後」とした。オピオイド導入時の血清アルブミン値（標準値：4.0～5.0g/dl）は、CTCAE v3.0を用いてGradeで評価し、PSとの相関関係を調べた。血清アルブミン値は、浮腫が発現すると報告¹⁴⁾されている2.5g/dl以下の場合を「顕著な低アルブミン血症あり」とし、2.5g/dlより高値の場合を重度の「顕著な低アルブミン血症なし」とした。

3) その他の各種増悪因子

その他の各種増悪因子は以下のように評価した。

a. オピオイド増量の有無：オピオイド導入時および導入4週間後に、オピオイドの1日用量を経口モルヒネ量に換算し、評価した。フェンタニルの経口モルヒネ換算比は、当院にて採用されているデュロテップパッチ：経口モルヒネ＝1：75を用いた。

なお、オピオイドを新規に導入した対象患者において、フェンタニルを新規に導入した患者は4名で、3名はフェンタニル注を導入していた。残りの1名はオプソ内服液5mgを1包内服後にデュロテップパッチ1.25mg/日を導入していたため、デュロテップパッチ1.25mg/日から開始したものとみなした。

本研究の調査期間である4週間のうちにオピオイドローテーションを行った患者数は9名であった。本研究では4週間のうちで最もオピオイドによる副作用が増悪した時点で評価したので、オピオイドローテーションによりこれらの症状が改善されても、オピオイドによる副作用発現頻度・程度の評価には影響を与えないものと判断し、解析を行った。

b. 脳転移および消化管閉塞または腹水の有無：オピオイド導入後から4週間における脳転移および消化管閉塞または腹水の診断の有無は、電子カルテを用いて医師カルテおよび検査結果から調査した。

c. がん化学療法施行および放射線療法施行の有無：がん化学療法および放射線療法実施後、数週間でこれらによる副作用は軽減することから、オピオイド導入4週間前から導入後4週間において評価した。

d. 高カルシウム血症の有無：オピオイド導入時の血清カルシウム値（標準値：4.6～5.4mEq/l）を調査し、5.4mEq/l以下の場合を高カルシウム血症なし、5.4mEq/lより高値の場合を高カルシウム血症と評価した。

e. 性別：男性、女性で分類した。

3. 統計学的解析

2変量の相関関係については、スピアマン順位相関係数検定を用いた。RRの算出には、単変量ロジスティック回帰分析を用い、単変数の比較は χ^2 検定により行った。危

険率5%未満の場合を有意差あり、10%未満の場合を傾向あり、と判定した。

結 果

1. 対象患者の背景

1) 対象患者における性別、年齢およびオピオイド鎮痛薬の処方薬 (表1)

対象患者は37名 [男性:24名 (65%), 女性:13名 (35%)], 平均年齢は64歳 (33~84歳)であった。オピオイド導入時のオピオイドの剤形は、経口製剤が29名 (78%), 非経口製剤が8名 (22%)であり、オピオイドの種類は、モルヒネが20名 (54%), オキシコドンが13名 (35%) およびフェンタニルが4名 (11%)であった。

Table 1 Gender and opioid type/form prescribed to patients

Item	n (%)
No. of patients	37
Gender	
Male	24 (65%)
Female	13 (35%)
Opioid type	
Morphine	20 (54%)
Oxycodone	13 (35%)
Fentanyl	4 (11%)
Opioid dosage form	
Oral form	29 (78%)
Non-oral form	8 (22%)

2) 対象患者におけるオピオイドによる副作用の発現頻度・程度 (表2)

Grade 3以上の便秘が発現した患者は12名 (32%), Grade 2以上の悪心が発現した患者は16名 (43%), Grade 2以上の嘔吐が発現した患者は7名 (19%)であった。便秘 (Grade 3以上), 悪心 (Grade 2以上) または嘔吐 (Grade 2以上) のいずれかの事象が発現した患者は21名 (57%)であった。

3) 対象患者における各種増悪因子の内訳 (表3)

PS 3以上の患者は21名 (57%), BSC以後の患者は15名 (41%), 低アルブミン血症あり (血清アルブミン値: 2.5g/dl以下) の患者は11名 (30%)であった。なお、PSと血清アルブミン値との間には、相関関係は認められなかった (図1)。

オピオイドが増量された患者は24名 (65%)であった。脳転移および消化管閉塞または腹水が認められた患者は、それぞれ10名 (27%) および4名 (11%)であった。BSC以後の患者15名を除いた22名のうち、がん化学療法が実施された患者は11名 (50%)であった。放射線療法施行および高カルシウム血症の患者は、それぞれ16名 (43%) および1名 (3%)であった。放射線療法の照射部位は、16名のうち胸部が7名、骨転移部が7名、腹部が2名であった。

Table 2 Frequency of side-effects induced by opioids during 4 weeks from opioid introduction

Item	n (%)		n (%)
Constipation		(Grade \geq 3)	
Grade 0	0 (0%)	Absent	25 (68%)
Grade 1	4 (11%)		
Grade 2	21 (57%)		
Grade 3	12 (32%)	Present	12 (32%)
Grade 4	0 (0%)		
Nausea		(Grade \geq 2)	
Grade 0	13 (35%)	Absent	21 (57%)
Grade 1	8 (22%)		
Grade 2	7 (19%)		
Grade 3	9 (24%)	Present	16 (43%)
Grade 4	0 (0%)		
Emesis		(Grade \geq 2)	
Grade 0	23 (62%)	Absent	30 (81%)
Grade 1	7 (19%)		
Grade 2	6 (16%)		
Grade 3	1 (3%)	Present	7 (19%)
Grade 4	0 (0%)		
Constipation (Grade \geq 3), nausea (Grade \geq 2) or emesis (Grade \geq 2)			
Absent	16 (43%)	Present	21 (57%)

Constipation: No. of patients with Grade 0, 1, 2, 3 and 4 were 0 (0%), 4 (11%), 21 (57%), 12 (32%) and 0 (0%), respectively. Nausea: No. of patients with Grade 0, 1, 2, 3 and 4 were 13 (35%), 8 (22%), 7 (19%), 9 (24%) and 0 (0%), respectively. Emesis: No. of patients with Grade 0, 1, 2, 3 and 4 were 23 (62%), 7 (19%), 6 (16%), 1 (3%) and 0 (0%), respectively.

Table 3 Several aggravating factors in patients

Item	n (%)		n (%)
Performance status (PS)		(PS ≥ 3)	
0	0 (0%)		
1	8 (22%)	Absent	16 (43%)
2	8 (22%)		
3	16 (43%)	Present	21 (57%)
4	5 (14%)		
Severe hypoalbuminemia		(serum albumin level ≤ 2.5 g/dl)	
Grade 0	2 (5%)		
Grade 1	19 (51%)	Absent	26 (70%)
Grade 2	13 (35%)		
Grade 3	3 (8%)	Present	11 (30%)
Grade 4	0 (0%)		
Treatment policy		Increased dose of opioids	
Before BSC	22 (59%)	Absent	13 (35%)
After BSC	15 (41%)	Present	24 (65%)
Brain metastasis		Gastrointestinal obstruction/ascites	
Absent	27 (73%)	Absent	33 (89%)
Present	10 (27%)	Present	4 (11%)
Cancer chemotherapy*		Radiation therapy	
Absent	11 (50%)	Absent	21 (57%)
Present	11 (50%)	Present	16 (43%)
Hypercalcemia (serum calcium level > 5.4 mEq/l)			
Absent	36 (97%)		
Present	1 (3%)		

*Except for patients, who opioids were introduced after BSC.

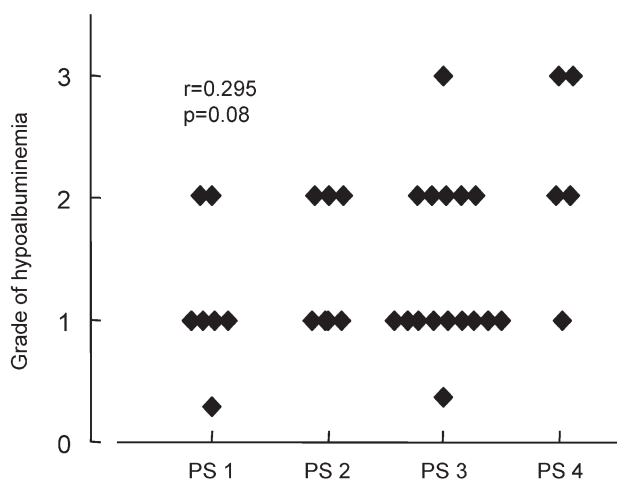


Fig. 1 Correlation between performance status (PS) and Grade of hypoalbuminemia. PS and serum albumin level in 37 patients were assessed at the time of opioid introduction, and then correlation between PS and Grade of hypoalbuminemia was analyzed. R: rank correlation coefficient correction (Spearman rank correlation coefficient test), and Grade of hypoalbuminemia was analyzed. R: rank correlation coefficient (Spearman's correlation coefficient by rank test).

2. 各種増悪因子がオピオイドによる副作用の発現頻度・程度に及ぼす影響 (表 4)

オピオイド導入時が PS 3 以上の患者において、オピオ

イドによる副作用 [便秘 (Grade 3 以上), 悪心 (Grade 2 以上) または嘔吐 (Grade 2 以上) のいずれか] が顕著に発現した患者の割合は、PS 2 以下の患者のそれに比べ有意に増加しており、その RR は 3.94 (CI 1.56 ~ 9.94; $p < 0.01$) であった。オピオイド導入時が BSC 後の患者では、オピオイドによる副作用が顕著に発現した患者の割合は、BSC 以前の患者のそれに比べ有意に増加しており、その RR は 2.30 であった (CI 1.29 ~ 4.09; $p < 0.01$)。

3. 各種増悪因子がオピオイドによる便秘、悪心あるいは嘔吐の発現頻度・程度に及ぼす影響

1) 各種増悪因子がオピオイドによる便秘の発現頻度・程度に及ぼす影響 (表 5)

オピオイド導入時が PS 3 以上の患者において、オピオイドによる便秘が顕著に発現した患者の割合は、PS 2 以下の患者のそれに比べ有意に増加していた ($p < 0.01$)。しかし、PS 2 以下の患者において、オピオイドによる便秘が顕著に発現した患者の割合が 0% であったことから、RR は算出不能であった。

2) 各種増悪因子がオピオイドによる悪心の発現頻度・程度に及ぼす影響 (表 6)

オピオイド導入時が PS 3 以上の患者において、オピオイドによる悪心が顕著に発現した患者の割合は、PS 2 以下の患者のそれに比べ、増加する傾向が認められた。オピ

Table 4 Influence of several aggravating factors on side-effects induced by opioids (univariate logistic regression analysis)

Variable	YES	NO	Risk ratio	95% confidence interval	p-value
PS \geq 3	17/21 (81.0%)	4/16 (25.0%)	3.94	1.56-9.94	0.001**
BSC	13/15 (86.7%)	8/22 (36.4%)	2.30	1.29-4.09	0.002**
Hypoalbuminemia	7/11 (63.6%)	14/26 (53.8%)	1.13	0.74-1.70	0.583
Increased dose of opioids	13/24 (54.2%)	8/13 (61.5%)	0.82	0.33-2.04	0.666
Brain metastasis	7/10 (70.0%)	14/27 (51.9%)	1.22	0.83-1.79	0.322
Gastrointestinal obstruction/Ascites	2/4 (50.0%)	19/33 (57.6%)	0.97	0.77-1.22	0.773
Cancer chemotherapy	3/10 (30.0%)	5/12 (41.7%)	0.80	0.38-1.69	0.571
Radiation therapy	10/16 (62.5%)	11/21 (52.4%)	1.19	0.68-2.08	0.538
Hypercalcemia	1/1 (100%)	20/36 (55.6%)	—	—	0.376
Gender (Female)	9/13 (69.2%)	12/24 (50.0%)	1.31	0.82-2.09	0.260

YES: Frequency (%) of patients with side-effects [constipation (Grade \geq 3), nausea (Grade \geq 2) or emesis (Grade \geq 2)] induced by opioids in the presence of each variable. NO: Frequency (%) of patients with side-effects [constipation (Grade \geq 3), nausea (Grade \geq 2) or emesis (Grade \geq 2)] induced by opioids in the absence of each variable ($n = 37$). ** $p < 0.01$ vs. NO (χ^2 test). —: Not calculated.

Table 5 Influence of several aggravating factors on constipation (Grade \geq 3) induced by opioids (univariate logistic regression analysis)

Variable	YES	NO	Risk ratio	95% confidence interval	p-value
PS \geq 3	12/21 (57.1%)	0/16 (0%)	—	—	< 0.001**
BSC	7/15 (46.7%)	5/22 (22.7%)	1.62	0.79-3.36	0.127
Hypoalbuminemia	5/11 (45.5%)	7/26 (26.9%)	1.30	0.77-2.21	0.271
Increased dose of opioids	6/24 (25.0%)	6/13 (46.2%)	0.56	0.24-1.13	0.189
Brain metastasis	5/10 (50.0%)	7/27 (25.9%)	1.37	0.82-2.30	0.165
Gastrointestinal obstruction/Ascites	2/4 (50.0%)	10/33 (30.3%)	1.10	0.84-1.46	0.427
Cancer chemotherapy	2/10 (20.0%)	3/12 (25.0%)	0.88	0.38-2.05	0.781
Radiation therapy	6/16 (37.5%)	6/21 (28.6%)	1.20	0.63-2.30	0.565
Hypercalcemia	1/1 (100%)	11/36 (30.6%)	—	—	0.143
Gender (Female)	5/13 (38.5%)	7/24 (50.0%)	1.17	0.67-2.02	0.564

YES: Frequency (%) of patients with constipation (Grade \geq 3) induced by opioids in the presence of each variable. NO: Frequency (%) of patients with constipation (Grade \geq 3) induced by opioids in the absence of each variable ($n = 37$). ** $p < 0.01$ vs. NO (χ^2 test). —: Not calculated.

Table 6 Influence of several aggravating factors on nausea (Grade \geq 2) induced by opioids (univariate logistic regression analysis)

Variable	YES	NO	Risk ratio	95% confidence interval	p-value
PS \geq 3	12/21 (57.1%)	4/16 (25.0%)	2.29	0.91-5.77	0.051 [#]
BSC	11/15 (73.3%)	5/22 (22.7%)	2.59	1.22-5.52	0.002**
Hypoalbuminemia	5/11 (45.5%)	11/26 (42.3%)	1.04	0.68-1.59	0.860
Increased dose of opioids	10/24 (41.7%)	6/13 (46.2%)	0.89	0.37-2.13	0.793
Brain metastasis	6/10 (60.0%)	10/27 (37.0%)	1.30	0.84-2.00	0.211
Gastrointestinal obstruction/Ascites	2/4 (50.0%)	14/33 (42.4%)	1.03	0.82-1.30	0.773
Cancer chemotherapy	2/10 (20.0%)	3/12 (25.0%)	0.88	0.38-2.05	0.781
Radiation therapy	9/16 (56.2%)	7/21 (33.3%)	1.52	0.81-2.87	0.163
Hypercalcemia	0/1 (0%)	16/36 (44.4%)	—	—	0.376
Gender (Female)	8/13 (61.5%)	8/24 (33.3%)	1.52	0.88-2.63	0.098 [#]

YES: Frequency (%) of patients with nausea (Grade \geq 2) induced by opioids in the presence of each variable. NO: Frequency (%) of patients with nausea (Grade \geq 2) induced by opioids in the absence of each variable ($n = 37$). [#] $p < 0.10$, ** $p < 0.01$ vs. NO (χ^2 test). —: Not calculated.

オピオイド導入時がBSC以後の患者において、悪心が顕著に発現した患者の割合は、BSC以前の患者のそれに比べ、有意に増加し、そのRRは2.59であった(CI 1.22～5.52; $p < 0.01$)。女性患者において、悪心が顕著に発現した患者の割合は、男性患者のそれに比べ、増加する傾向が認められた。

3) 各種増悪因子がオピオイドによる嘔吐の発現頻度・程度に及ぼす影響(表7)

オピオイド導入時がPS 3以上およびBSC以後の患者において、オピオイドによる嘔吐が顕著に発現した患者の割合は、PS 2以下およびBSC以前の患者のそれに比べ、増加する傾向が認められた。消化管閉塞または腹水が認められた患者および放射線療法施行された患者において、嘔吐が顕著に発現した患者の割合は、認められなかった患者や施行しなかった患者のそれに比べ、増加する傾向が認められた。

考 察

オピオイドによる副作用、特に便秘、悪心あるいは嘔吐は、患者ごとに発現頻度・程度が異なり、患者のQOLを著しく低下させる。したがって、オピオイドによる便秘、悪心あるいは嘔吐を増悪させる因子を患者ごとにあらかじめ把握しておくことは、オピオイドの選択、副作用予防対策の充実や副作用発現時の迅速な対応を可能にするものと思われる。本研究において、オピオイドによる便秘、悪心あるいは嘔吐のいずれかの発現頻度・程度は、PSおよび治療方針に関連して増悪することを見出した。そこで、オピオイドによる便秘、悪心および嘔吐について、それぞれ単独で詳細に解析したところ、PSおよび治療方針のみが、オピオイドによる便秘および悪心の発現頻度・程度を増悪させる因子となることが示唆された。嘔吐については、

Grade 2以上の嘔吐を発現した患者数が少なかったため、両因子と有意な関連性は認められなかったが、増悪傾向は認められた。したがって、PSおよび治療方針は、嘔吐についても増悪させる因子となる可能性があるため、今後さらに詳細に検討する必要がある。

PSおよび治療方針がオピオイドによる便秘、悪心あるいは嘔吐の発現頻度・程度を増悪させる理由として、がんの進行とともに患者の状態やactivities of daily living (ADL)が低下し、臥床時間が長くなることにより、消化管機能が低下するためと考えられる。また、オピオイドは、消化管機能を低下させること、それに伴って便秘を誘発することから、さらに胃内容物が停滞し、悪心および嘔吐を増悪させることが示唆されている¹⁵⁾。したがって、患者の全身状態が悪化してからオピオイドを導入した場合は、早期に導入した場合に比べ、オピオイドによる便秘、悪心あるいは嘔吐の発現頻度・程度が増悪する可能性がある。

Jiménez-Gordoらは、PSと血清アルブミン値との間に負の相関関係が認められたことから、全身状態の不良は低アルブミン血症を惹起させる要因であることを報告している¹³⁾。本研究では、PSと血清アルブミン値との間に相関関係は認められず、低アルブミン血症は、副作用の発現頻度・程度を増悪因子とならなかった。Jiménez-Gordoらの結果と一致しなかった理由として、Jiménez-Gordoらは終末期がん患者のみを対象としていたが、本研究ではオピオイドを導入した患者を対象としたこと、血清アルブミンの半減期は約20日であることから、オピオイド導入時の患者の状態を正確に血清アルブミン値が反映していない可能性が考えられる。したがって、血清アルブミン値との関連性を詳細に検討する場合は、終末期がん患者のみを対象とし、約20日後の血清アルブミン値を用いる必要があると考えられる。そのほか、女性と悪心、消化管閉塞または腹

Table 7 Influence of several aggravating factors on emesis (Grade ≥ 2) induced by opioids (univariate logistic regression analysis)

Variable	YES	NO	Risk ratio	95% confidence interval	p-value
PS ≥ 3	6/21 (28.6%)	1/16 (6.2%)	3.50	0.55-22.25	0.086 [#]
BSC	5/15 (33.3%)	2/22 (9.1%)	2.33	0.70-7.73	0.065 [#]
Hypoalbuminemia	3/11 (27.3%)	4/26 (15.4%)	1.28	0.65-2.53	0.399
Increased dose of opioids	5/24 (20.8%)	2/13 (15.4%)	1.28	0.36-4.53	0.686
Brain metastasis	3/10 (30.0%)	4/27 (14.8%)	1.34	0.69-2.63	0.295
Gastrointestinal obstruction/Ascites	2/4 (50.0%)	5/33 (15.2%)	1.31	0.81-2.11	0.093 [#]
Cancer chemotherapy	2/10 (20.0%)	0/12 (0%)	—	—	0.104
Radiation therapy	5/16 (31.2%)	2/21 (9.5%)	2.22	0.67-7.38	0.095 [#]
Hypercalcemia	0/1 (0%)	7/36 (19.4%)	—	—	0.624
Gender (Female)	4/13 (30.8%)	3/24 (12.5%)	1.63	0.67-3.97	0.176

YES: Frequency (%) of patients with emesis (Grade ≥ 2) induced by opioids in the presence of each variable. NO: Frequency (%) of patients with constipation (Grade ≥ 3) induced by opioids in the absence of each variable ($n = 37$). [#] $p < 0.10$ vs. NO (χ^2 test). —: Not calculated.

水と嘔吐、および放射線療法と嘔吐において、それぞれの事象を示す患者では、悪心や嘔吐を発現する患者の割合が増加する傾向であったが、いずれも有意な差は認められなかった。PSおよび治療方針以外の因子のオピオイドによる副作用の発現頻度・程度に対する影響が認められなかった原因として、以下のことが考えられる。オピオイド増量については、大量増量により悪心・嘔吐の発現頻度が高まると報告¹⁾されているが、オピオイドは本研究の調査期間である4週間のうちに、疼痛および副作用の発現程度を評価しながら段階的に増量していた。段階的に増量した場合、オピオイドによる副作用の発現頻度・程度に影響を与えないと考えられている。消化管閉塞または腹水、高カルシウム血症を発現した患者数が少なかったためと思われる。今後、他のがん腫の調査等、患者数を増やしてさらに詳細に検討する必要がある。がん化学療法については、対象患者に施行されたレジメンには催吐リスクの高いレジメンも低いレジメンも含まれていたこと、放射線療法については、放射線療法を施行した患者16名のうち、悪心・嘔吐のリスクが高い照射部位とされる腹部は2名、頭部は0名であったことから、オピオイドによる副作用の発現頻度・程度との関連性が認められなかったと考えられる。催吐リスク分類とオピオイドによる悪心・嘔吐の発現頻度・程度との関連性について解析を行ったが、各分類における患者数が少なく、有意な相関関係は認められなかった(データ示さず)。そのほか、性別に関して、女性は男性と比較して悪心を発現する患者の割合に有意な差は認められなかったが、増加傾向ではあった。これは、対象患者37名のうち男性が24名、女性が13名であり、女性の割合が少なかったことが原因と考えられる。したがって、催吐リスクや性別については今後、患者数を増やして詳細に解析していく必要がある。しかし、患者数が少なくても、PSおよび治療方針においてはオピオイドによる副作用発現の割合に有意な差が認められたことから、今回解析したPSおよび治療方針以外の因子のオピオイドによる副作用の発現頻度・程度への影響は、PSおよび治療方針のそれらに比べて小さいものと示唆される。

本研究では、各種増悪因子およびオピオイドによる副作用発現頻度・程度を大まかに「あり」「なし」の2つに分類して解析したが、今後はそれらを段階的に細かく分類し、多面的に評価する必要がある。また、これら因子が複数組み合わせ合った場合に、どのように副作用の発現頻度・程度に影響を与えるか、本研究で検討した因子以外に考えられる増悪因子についても検討していきたい。

本研究は、オピオイド導入が必要と判断した時点で、迅速にオピオイドを導入する必要があるという根拠を裏づけるものであった。すなわち、オピオイドの導入時期が遅延するほど副作用発現頻度・程度が増悪するため、早期から

適切に疼痛評価を行うことや、オピオイド導入が必要な場合は迅速にオピオイドを導入することが推奨されている¹⁶⁾。それらに加え、本調査結果から、全身状態が悪化あるいはBSCの患者にオピオイドを導入する場合は、副作用対策を強化する必要があることが示唆される。本研究では、肺がん患者に限定して解析したが、がん種の違いによって異なる解析結果が得られる可能性がある。また、各種オピオイドごとに評価することは、各薬物で因果関係の程度や種類が異なる場合もあるかもしれない。したがって、これらについては、今後も解析し、より詳細な情報を提供できるようにしていきたい。

文 献

- 1) 国立がんセンター中央病院薬剤部. オピオイドによるがん疼痛緩和, エルゼビア・ジャパン, 東京, 2006; p.148.
- 2) Kabat AG. Intracranial hypertension. *Optom. Clin.* 1996; 5(3-4): 153-179.
- 3) 淀川キリスト教病院ホスピス. 緩和ケアマニュアル第5版, 最新医学社, 大阪, 2007; p.98-99.
- 4) 淀川キリスト教病院ホスピス. 緩和ケアマニュアル第5版, 最新医学社, 大阪, 2007; p.108.
- 5) American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: Update 2006. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(18): 2932-2947.
- 6) Enblom A, Bergius AB, Steineck G, et al. One third of patients with radiotherapy-induced nausea consider their antiemetic treatment insufficient. *Support Care Cancer* 2009; 17(1): 23-32.
- 7) Eto S. Hypercalcemia in malignancy. *Rinsho Byori* 1994; 42(9): 943-951.
- 8) Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, et al. Cancer-associated hypercalcemia: Morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann. Intern. Med.* 1990; 112(7): 499-504.
- 9) Cepeda MS, Farrar JT, Baumgarten M, et al. Side effects of opioids during short-term administration: Effect of age, gender, and race. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 74(2): 102-112.
- 10) Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am. J. Surg.* 2001; 182(5A Suppl): 11S-18S.
- 11) Skaug K, Eide GE, Gulsvik A. Prevalence and predictors of symptoms in the terminal stage of lung cancer: A community study. *Chest* 2007; 131(2): 389-394.
- 12) Viganó A, Bruera E, Jhangri GS, et al. Clinical survival predictors in patients with advanced cancer. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160(6): 861-868.
- 13) Jiménez-Gordo AM, Feliu J, Martínez B, et al. Descriptive analysis of clinical factors affecting terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer* 2009; 17(3): 261-269.
- 14) 高村徳人, 徳永 仁. 低栄養状態時に確認すべき臨床検査データのみかた. *薬局* 2007; 58: 2034-2039.
- 15) Hirayama T, Ishii F, Yago K, et al. Evaluation of the effective drugs for the prevention of nausea and vomiting induced by morphine used for postoperative pain: A quantitative systematic review. *Yakugaku Zasshi* 2001; 121(2): 179-185.
- 16) モルヒネによるがん疼痛緩和 服薬指導を中心に. 国立がんセンター中央病院薬剤部編著, 株式会社ミクス, 東京, 1997; p.54-61.

Aggravating Factors for Adverse Effects Induced by Opioids

Rina KISHI^{*1, *2}, Masayuki MIYAZAKI^{*2}, Noriko KIRIYAMA^{*2}, Yuichiro SHINDO^{*3}, Masashi KONDOH^{*3}, Kazuyoshi IMAIZUMI^{*3}, Akihiro MOURI^{*1, *2}, Kiyofumi YAMADA^{*2}, Yoshinori HASEGAWA^{*3}, and Yukihiro NODA^{*1}

^{*1} Division of Clinical Sciences and Neuropsychopharmacology, Meijo University
Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
150 Yagotoyama, Tenpaku-ku, Nagoya 468-8503, Japan

^{*2} Department of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy, Nagoya University
Graduate School of Medicine,
65 Tsuruma-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8560, Japan

^{*3} Department of Respiratory Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine,
65 Tsuruma-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8560, Japan

Abstract: We investigated the association between factors with the potential to exacerbate the frequency/degree of constipation, nausea, and vomiting induced by opioids, and the incidence of these factors in 37 lung cancer patients treated with opioids. The factors are assumed performance status (PS); therapeutic strategy [best supportive care (BSC) or not]; serum albumin; increased opioid dosage; the presence of brain metastasis, gastrointestinal obstruction, or peritoneal fluid; chemotherapy; radiotherapy; hypercalcemia, and gender. Univariate analyses were performed to determine factors that aggravated adverse effects induced by opioids. The frequency of complaints of constipation, nausea and vomiting induced by opioids was significantly greater in patients with either a PS 3 or BSC, compared with that in patients with $PS \leq 2$ and no BSC. The risk ratios were 3.94 (95% confidence interval (CI) 1.56-9.94; $p < 0.01$) and 2.30 (CI 1.29-4.09; $p < 0.01$), respectively. These results suggest that PS and therapeutic strategy may be risk factors that exacerbate the frequency and severity of adverse effects induced by opioids. It is necessary to assess pain properly and to introduce opioids early. We should provide vigorous management of adverse effects when opioids are first given to patients with poor PS or BSC.

Key words: adverse effects induced by opioids, risk factors, performance status (PS)