

[原著論文]

がん疼痛治療における非オピオイド鎮痛薬 長期投与の安全性に関する検討

海老沼慶一^{*1,*4} 国分 秀也^{*2} 佐々木寿子^{*2}
矢後 和夫^{*2,*3} 高柳 理早^{*1} 山田 安彦^{*1}

^{*1} 東京薬科大学薬学部

^{*2} 北里大学病院薬剤部

^{*3} 北里大学薬学部

^{*4} 現所属：自治医科大学附属病院薬剤部

(2011年4月18日受理)

【要旨】 がん疼痛治療における COX-2 選択的阻害薬およびアセトアミノフェン (APAP) の腎機能・肝機能・心血管に対する長期的な安全性を評価するため、北里大学病院において 2006 年 1 月～2008 年 6 月に、16 週間以上 COX-2 選択的阻害薬あるいは APAP (3,200 mg～4,000 mg/day) を使用したがん疼痛患者を抽出し、各薬剤投与から 4 週ごとの SCr, AST, ALT, T-Bil, および心血管障害の発生有無についてレトロスペクティブに調査した。その結果、メロキシカム、セレコキシブ、および APAP 投与群では各検査値の有意な変化はなく、長期的な安全性が示唆された。一方、エトドラクにおいては、投与後 8 週および 16 週に SCr の有意な上昇が認められ ($p = 0.015, p = 0.020$)、強い COX-2 選択性が腎機能に影響する可能性が示唆された。しかし、その上昇は正常範囲内であり、エトドラクも長期的に安全な薬剤と考えられた。

キーワード：COX-2 選択的阻害薬、がん疼痛、長期投与、アセトアミノフェン

緒 言

近年、本邦では、がん対策基本法が施行され、がん疼痛患者における疼痛コントロールが非常に重要となってきた。本邦におけるがん疼痛治療は、世界保健機関 (World Health Organization: WHO) 方式がん疼痛治療法に基づいて行われ、第 1 段階の非オピオイド鎮痛薬には、非ステロイド性消炎鎮痛薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) あるいはアセトアミノフェン (APAP) が用いられる。一般に NSAIDs は、長期使用することにより消化管障害および腎機能障害の発現頻度が上昇するため、基本的に短期投与が望ましいとされている。そのた

め、本邦では NSAIDs の最も高頻度に起こる副作用である消化管障害を回避するため、長期的な疼痛コントロールに対して通常、エトドラク、メロキシカム、あるいはセレコキシブ等のシクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase: COX)-2 に選択性の高い NSAIDs や APAP を使用する。COX-2 選択的阻害薬は、臨床的にも他の NSAIDs に比べ消化管障害が少ないことが認められており、長期投与に適した薬剤と考えられるが、腎機能や肝機能についての安全性は確立されていない。また、欧米において、COX-2 選択的阻害薬のロフェコキシブが心血管障害により販売中止となり、COX-2 選択的阻害薬における新たな問題として注目されている¹⁾。一方、APAP は、消化管障害および腎機能障害が少ないとされ²⁾、欧米では比較的安全性の高い鎮痛薬として汎用されている。しかし、本邦における APAP の承認用量は、近頃まで 900～1,500 mg/day であったため、鎮痛用量としては大きく不足していた。したがって、北里大学病院 (以下、当院) では、がん疼痛患者に対して良好な鎮痛効果が得られるように、欧米、中国、および韓国等で推奨されている 500～1,000 mg/回、上限量 4,000 mg/day で APAP を使用している。邦人を対象とした APAP の肝機能への影響については、2,000～4,000 mg/day、4 週間投与における安全性が報告されているものの³⁾、より長期使用における検討および高用量に限った検討は行われていない。冒頭でも挙げたように、が

問合せ：海老沼慶一 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1
自治医科大学附属病院薬剤部
E-mail: keiichi_ebi@jichi.ac.jp

略語一覧

世界保健機関 (World Health Organization: WHO)
非ステロイド性消炎鎮痛薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)
アセトアミノフェン (APAP)
シクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase: COX)
Serum Creatinine (SCr)
Aspartate Aminotransferase (AST)
Alanine Aminotransferase (ALT)
Total Bilirubin (T-Bil)

ん疼痛治療に対する非オピオイド鎮痛薬は長期使用するケースが多く、安全に使用することは患者の生活の質 (quality of life: QOL) の維持につながるため、臨床において安全性のデータは非常に重要である。

そこで今回、がん疼痛患者に対するエトドラク、メロキシカム、セレコキシブ、および APAP 高用量の長期使用時 (16 週間以上) における腎機能・肝機能・心血管に対する安全性について検討した。

方 法

1. 対 象

当院において、2006 年 1 月～2008 年 6 月の期間に、COX-2 選択的阻害薬 (エトドラク 400 mg/day, メロキシカム 10 mg/day, またはセレコキシブ 200 mg/day) あるいは APAP 高用量 (3,200～4,000 mg/day) を 16 週間以上投与されたがん疼痛患者を対象とした。なお、対象患者はすべて、オピオイド併用例であった。また、対象患者のうち、各薬剤投与前における腎機能および肝機能の検査値が正常範囲から外れている患者については除外した。なお、患者データに関しては匿名化し、各個人が特定できないように配慮した。

2. 調査方法

当院オーダーリングシステム (ORDERING[®]/AD) および診療記録から、各薬剤投与前および投与後 4 週間ごとの血液検査値をレトロスペクティブに調査した。調査項目は、Serum Creatinine (SCr) (正常値; 男性: 0.6～1.2 mg/dl, 女性: 0.4～0.9 mg/dl), Aspartate Aminotransferase (AST) (10～35 IU/l), Alanine Aminotransferase (ALT) (5～40 IU/l), および Total Bilirubin (T-Bil) (0.2～1.0 mg/dl) とした。また、投与期間中における心血管障害 (狭心症および心筋梗塞) の発生有無について、診療記録の記載内容から調査した。

3. 統計解析

Statistical Package for Social Science (SPSS) Ver.15.0 を用いて Friedman 検定後、Bonferroni 補正 Wilcoxon 符号付順位検定にて解析を行い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意差ありとした。

結 果

対象患者は、エトドラク群: 17 例 (男性: 8 例, 女性: 9 例, 年齢: 39～78 歳, 体重: 33.6～74.8 kg), メロキシカム群: 7 例 (男性: 6 例, 女性: 1 例, 年齢: 60～76 歳, 体重: 38.8～60.1 kg), セレコキシブ群: 8 例 (男性: 2 例, 女性: 6 例, 年齢: 46～78 歳, 体重: 40～73.8 kg), APAP 群: 10 例 (男性: 6 例, 女性: 4 例, 年齢: 54～82 歳, 体重: 32.1～69.1 kg) であった。また、各薬剤群の対象患者のがん種は、エトドラク群は肺がん 3 例, 前立腺がん 3 例, 甲状腺がん 3 例, 子宮頸がん 3 例, 咽頭がん 2 例, 乳がん/卵巣がん/子宮体がん各 1 例, メロキシカム群は、肺がん 4 例, 前立腺がん/膀胱がん/舌がん各 1 例, セレコキシブ群は多発性骨髄腫 2 例, 肺がん/乳がん/咽頭がん/腫瘍/悪性リンパ腫/外耳道がん各 1 例, APAP 群は前立腺がん 2 例, 膀胱がん 2 例, 肺がん/乳がん/咽頭がん/腎がん/結腸がん/舌がん各 1 例であった。対象患者の概要を Table 1 に示した。また、Fig. 1～4 に、各薬剤投与開始から 4 週間ごとの、各血液検査値についての推移を示した。エトドラク群では、投与前に対して SCr の有意な上昇が投与 8 週後 (median: 0.71 vs 0.76, $p = 0.015$) および 16 週後 (median: 0.71 vs 0.73, $p = 0.020$) にみられたが、正常値から大きく逸脱した症例はなく、臨床的に問題となる症例はなかった。一方、AST, ALT, および T-Bil に関しては、有意な変化は認められなかった (Fig. 1)。また、メロキシカム群, セレコキシブ群, および APAP 群においては、SCr, AST, ALT, および T-Bil とも有意な変化は認められなかった (Fig. 2～4)。さらに、エトドラク群, メロキシカム群, セレコキシブ群, および APAP 群のすべての群において、投与期間中に心血管障害が認められた症例はなかった。

また、エトドラク群には 32 週間以上服用した症例が多く含まれていたため ($n = 11$), 32 週までの安全性についても同様に評価した。その結果、Fig. 5 に示すように、投与前に対して SCr の有意な上昇が投与 28 週後 (median: 0.72 vs 0.78, $p = 0.041$) および 32 週後 (median: 0.72 vs 0.82, $p = 0.031$) においてもみられた。しかしながら、SCr が正常値から大きく逸脱した症例はなく、臨床的に問

Table 1 Patient demographic and clinical profiles

Drugs	etodolac		meloxicam		celecoxib		acetaminophen	
Parameter	No. of patients		No. of patients		No. of patients		No. of patients	
Subjects	17		7		8		10	
Sex (male/female)	8/9		6/1		2/6		6/4	
	mean ± SD	range	mean ± SD	range	mean ± SD	range	mean ± SD	range
Dose (mg/day)	400	400	10	10	200	200	3,640 ± 397.8	3,200～4,000
Age (yrs)	62.5 ± 11.3	39～78	68.4 ± 5.8	60～76	58.8 ± 10.6	46～78	68.1 ± 9.6	54～82
Wt (kg)	50.6 ± 12.2	33.6～74.8	47.9 ± 10.0	38.8～60.1	56.7 ± 10.8	40～73.8	51.6 ± 10.8	32.1～69.1

題となる症例はなかった。また、AST、ALT、およびT-Bilとも、有意な変化は認められなかった。さらに、投与期間中における心血管障害が認められた症例もなかった。

考 察

本検討において、腎機能の指標としたSCrについてメロキシカム、セレコキシブ、およびAPAPでは有意な上昇が認められず、長期間服用時の腎臓に対する安全性が示唆された。一方、エトドラクでは、投与期間が長くなるにつれてSCrが有意な上昇を示した。これらの上昇傾向は、臨床的に問題となるような上昇幅ではなかったものの、より長期使用した場合を想定すると、さらにSCrが上昇する可能性が示唆される。これまで、NSAIDsの腎機能障害に関しては、COX非選択性の薬剤について多くの報告がなされている。また、COX-2選択的阻害薬については、COX非選択性のNSAIDsと比べて、腎への影響は同等かそれ以上であるという報告がなされている⁴⁾。一方、APAPは、NSAIDsに比べ腎障害の発現頻度が少ない傾向を示すことが報告されている⁵⁾。Warnerらは、セレコキシブ、メロキシカム、エトドラク、およびロフェコキシ

ブのCOX-2阻害の強さは、COX-1阻害に比べ、それぞれ9倍、11倍、23倍、50倍以上であると報告しており⁶⁾、またAPAPはCOXに対する作用が非常に弱い⁷⁾ことから、より強いCOX-2選択的阻害作用が腎機能に影響した可能性が考えられた。腎臓においては、COX-1およびCOX-2の両サブタイプが恒常的に発現している。COX-1は糸球体、集合管、および尿管周囲などに高頻度に発現し、主にNa量の調節に関わり、COX-2は糸球体、傍糸球体装置(密集斑)、およびヘンレ係蹄上行脚などに高頻度に発現し、主に糸球体ろ過量(glomerular filtration rate: GFR)の維持・調節およびレニンアンジオテンシン系に関係することで腎機能の恒常性を保っている^{8,9)}。このことから、COX-1阻害およびCOX-2阻害ともに腎機能低下を引き起こす可能性があり、そのバランスがくずれた場合においても恒常性が保たれず、腎機能低下につながるかと推測される。さらに、COX-2が腎組織の分化・修復や血管新生にも働いている可能性があり¹⁰⁾、COX-2阻害により腎機能障害を起こすことが考えられる。また、マウスを使った検討においては、COX-2ノックアウトマウスで糸球体数低下、糸球体・尿管の増殖障害、および間質の炎症・繊維化が起こると報告されているのに対し、COX-1ノックア

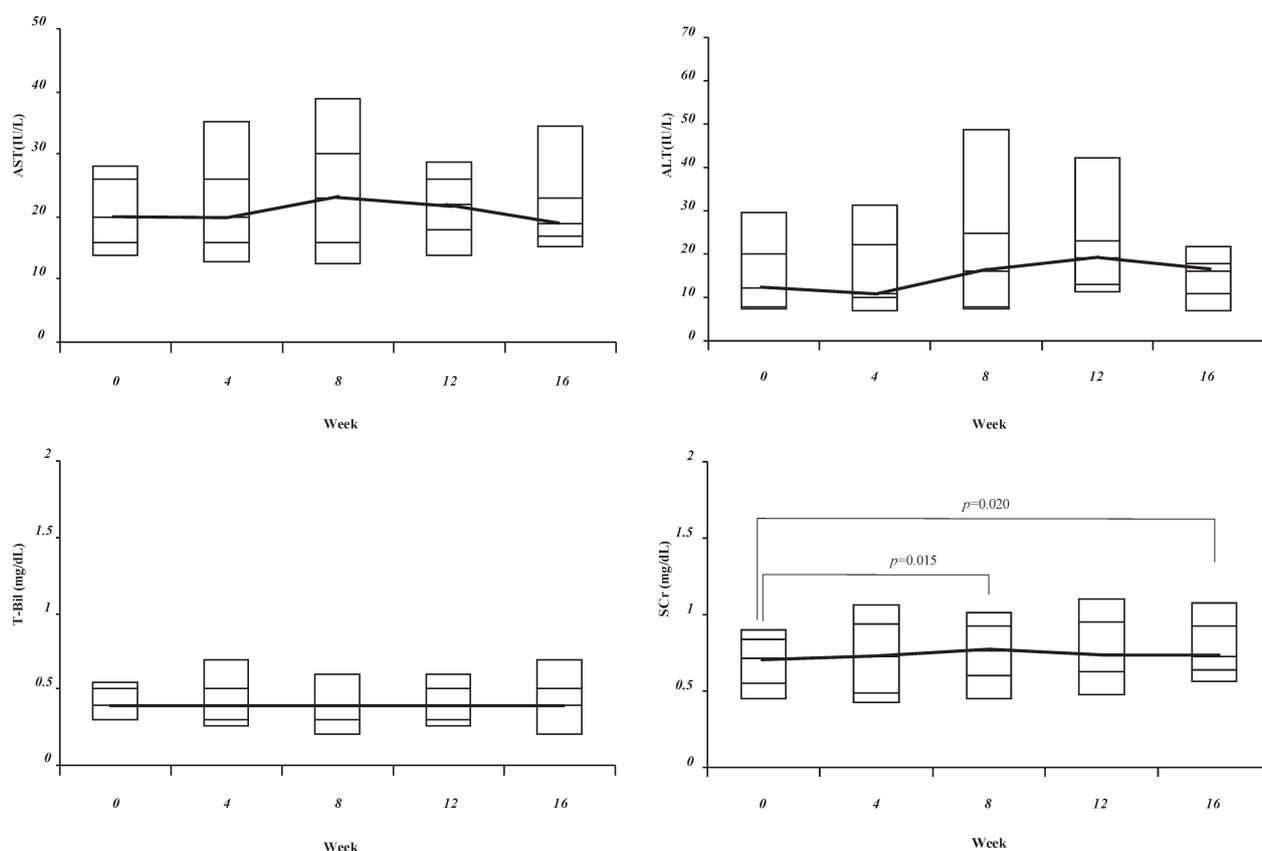


Fig. 1 Changes in laboratory values after the dosage start of etodolac (0 ~ 16 week). At 8 weeks and 16 weeks after administration, serum creatinine is increased significantly ($n = 17$). The horizontal line of the bar on the graph shows the points of 10, 25, 50 (the median), 75, and 90% from the bottom up.

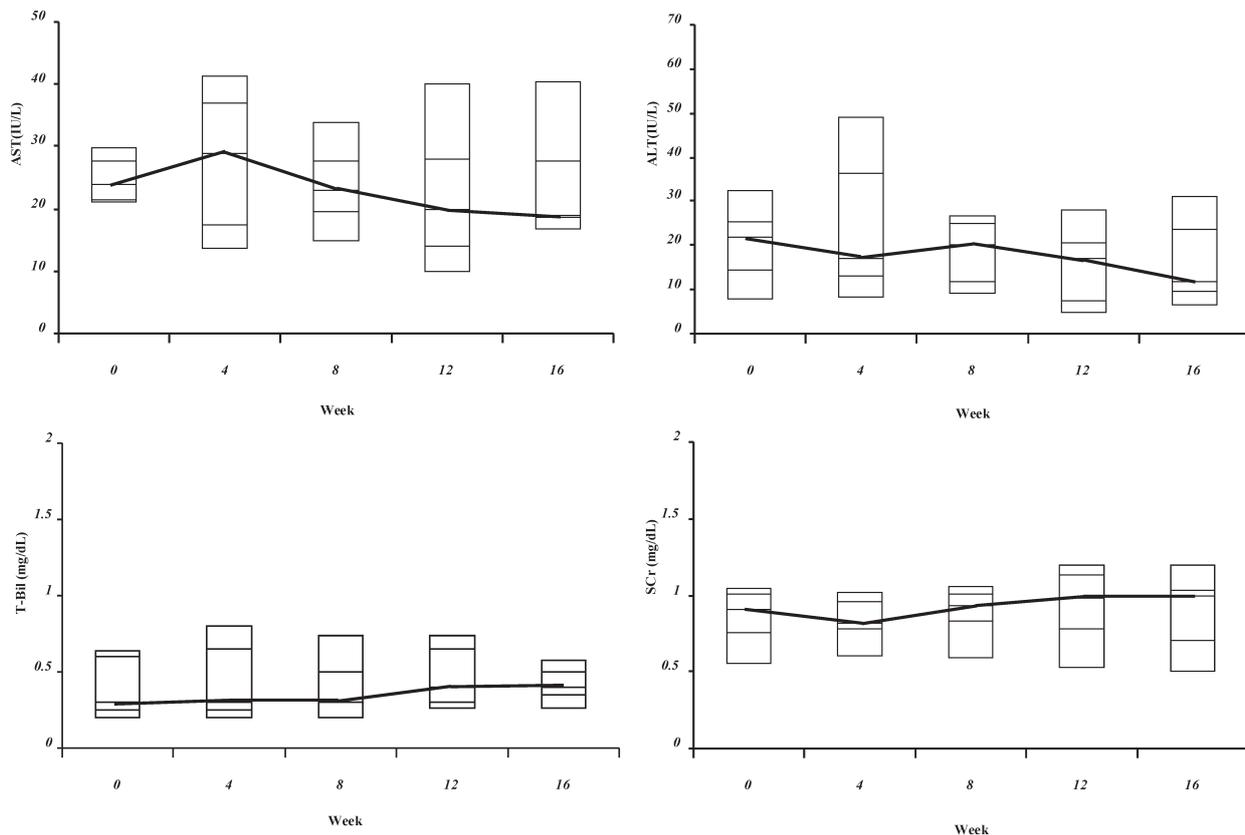


Fig. 2 Changes in laboratory values after the dosage start of meloxicam (0 ~ 16 week). All of the laboratory data showed no significant differences ($n = 7$).

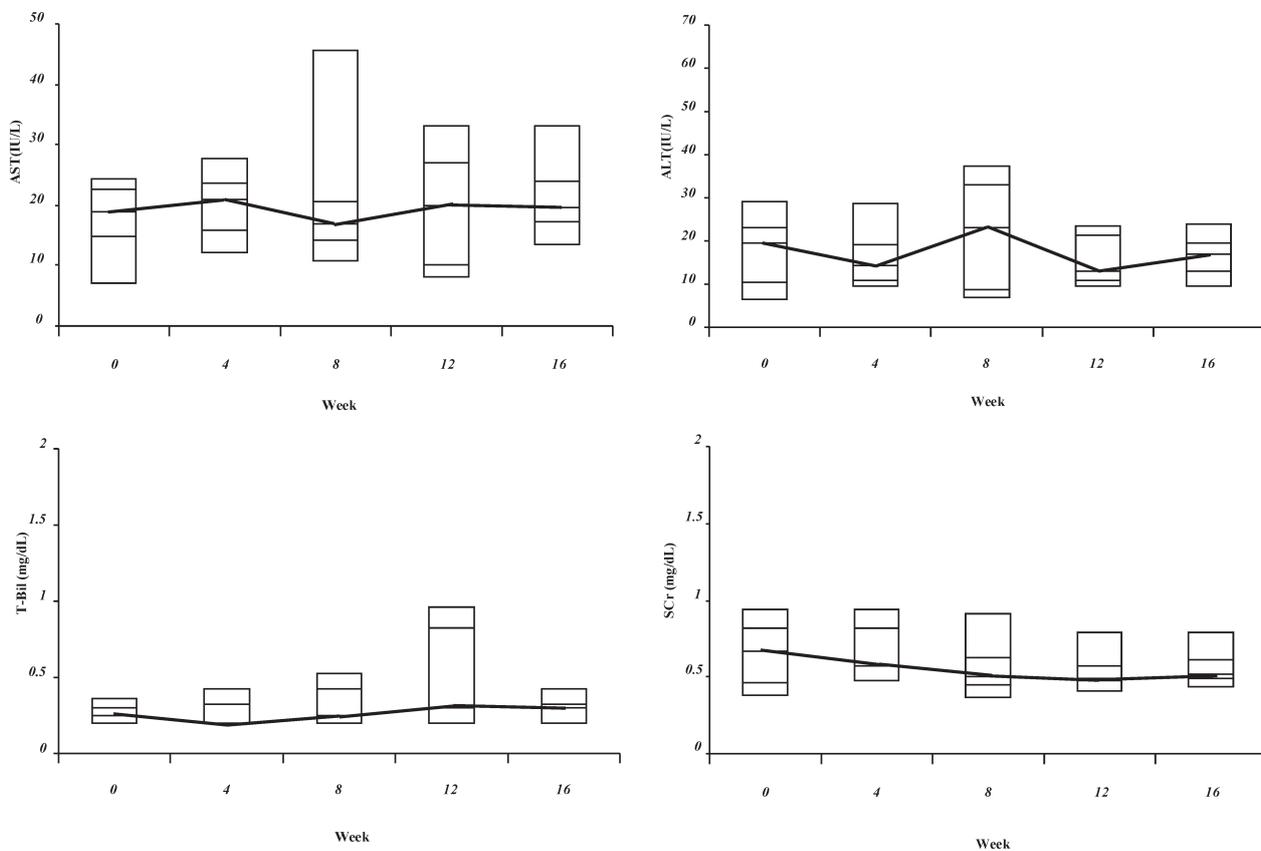


Fig. 3 Changes in laboratory values after the dosage start of celecoxib (0 ~ 16 week). All of the laboratory data showed no significant differences ($n = 8$).

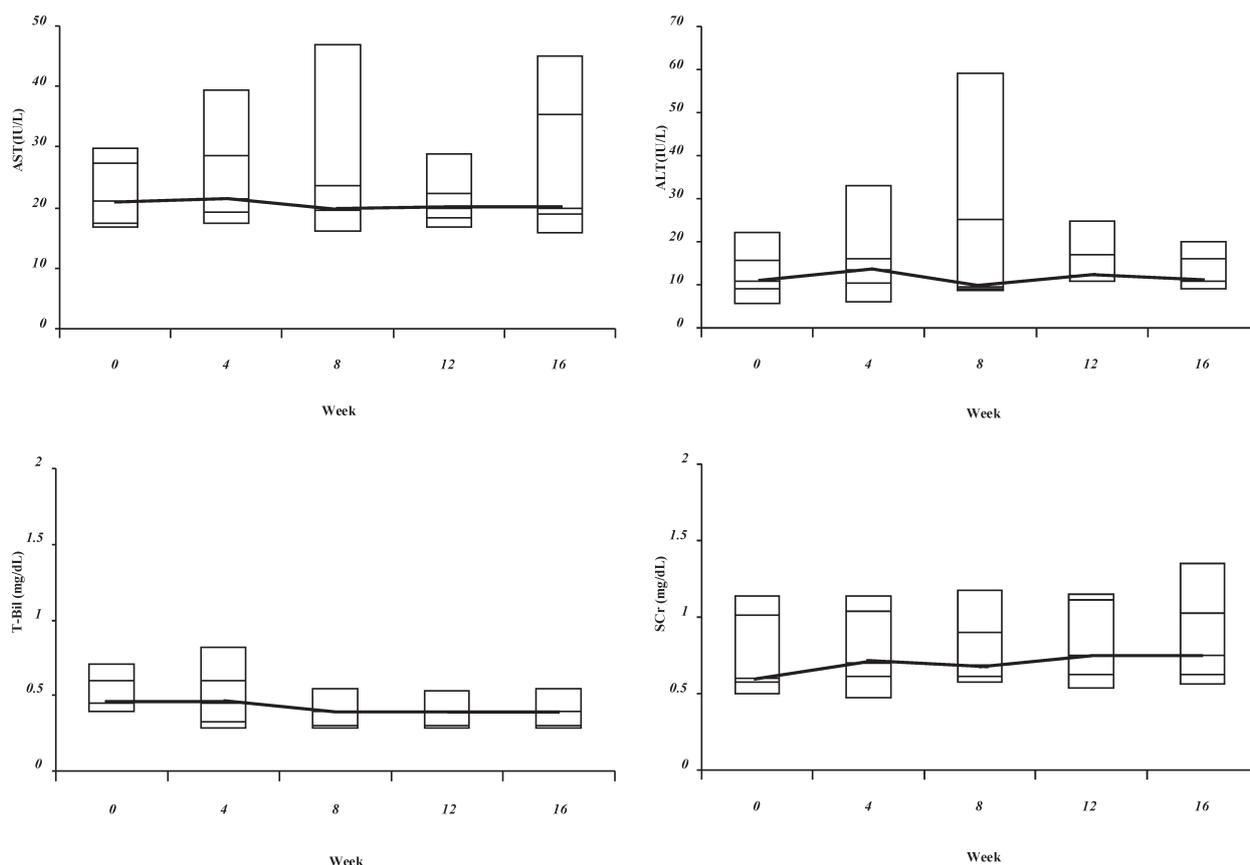


Fig. 4 Changes in laboratory values after the dosage start of APAP (0 ~ 16 week). All of the laboratory data showed no significant differences ($n = 10$).

ウトマウスでは腎障害を来さないことが報告されている^{11, 12}。このことから、COX-2が腎臓の恒常性に強く関連していることが示唆される。また、COX-2選択性が非常に高いNSAIDsであるロフェコキシブにおいて、血圧上昇や浮腫などの腎症状発現頻度がセレコキシブより有意に高いことが報告されている¹³。したがって、高いCOX-2選択性をもつエトドラクは腎機能に影響し、メロキシカムおよびセレコキシブは、選択性が比較的低いため、腎臓および腎血管に与える影響が少ないことが考えられた。

一方、肝機能の指標であるAST、ALT、およびT-Bilに関しては、全薬剤で有意な変化はなく、長期間服用時の肝機能に対する安全性が示唆された。これまでAPAPに関しては、単回大量服用(2,400 ~ 7,500 mg/dose, 150 ~ 250 mg/kg/dose)による肝毒性が多数報告されているが¹⁴⁻¹⁶、上限を4,000 mg/dayとした臨床用量では、比較的長期(2 week ~ 4 week)使用における肝臓への安全性が報告されている^{3, 17}。一方で、臨床用量における肝障害も散見されるが、いずれも栄養不良や脂肪肝の既往などの背景が存在するものであり、APAPの4,000 mg/day以下の長期投与による肝臓への影響は少ないと考えられた。

また、心血管障害に関しても、ロフェコキシブのような臨床問題となる影響はなかった。ロフェコキシブの心血管障害は、低比重リポ蛋白の酸化促進作用とCOX-2阻害による血小板凝集作用のバランスのくずれで起こるとされている¹⁸。このうち、前者は、ロフェコキシブに特異的な作用であり、他のNSAIDsでは確認されていない。また、COX-2の選択性が高いほど心血管系の危険性が増加するとの報告もあり¹⁹、ロフェコキシブに比べCOX-2選択性の低いエトドラク、メロキシカム、およびセレコキシブにおいては、リスクが低いと考えられる。したがって、エトドラク、メロキシカム、およびセレコキシブにおいては、心血管に対して臨床で問題となるほどの影響が現れなかったと考えられた。

Antmanらは、COX-1の選択性が高いほど消化管への危険性が増加すると報告している¹⁹。また、エトドラクはナプロキセンに対し、メロキシカムはジクロフェナクに対し、セレコキシブはナプロキセンおよびジクロフェナクに対して、それぞれ消化管障害の発生頻度が有意に低いことが報告されており²⁰⁻²²、消化管障害のリスクを回避するうえではCOX-2選択性が高い薬剤が望ましいと示唆される。一方で、ロフェコキシブのようにCOX-2選択性が高すぎ

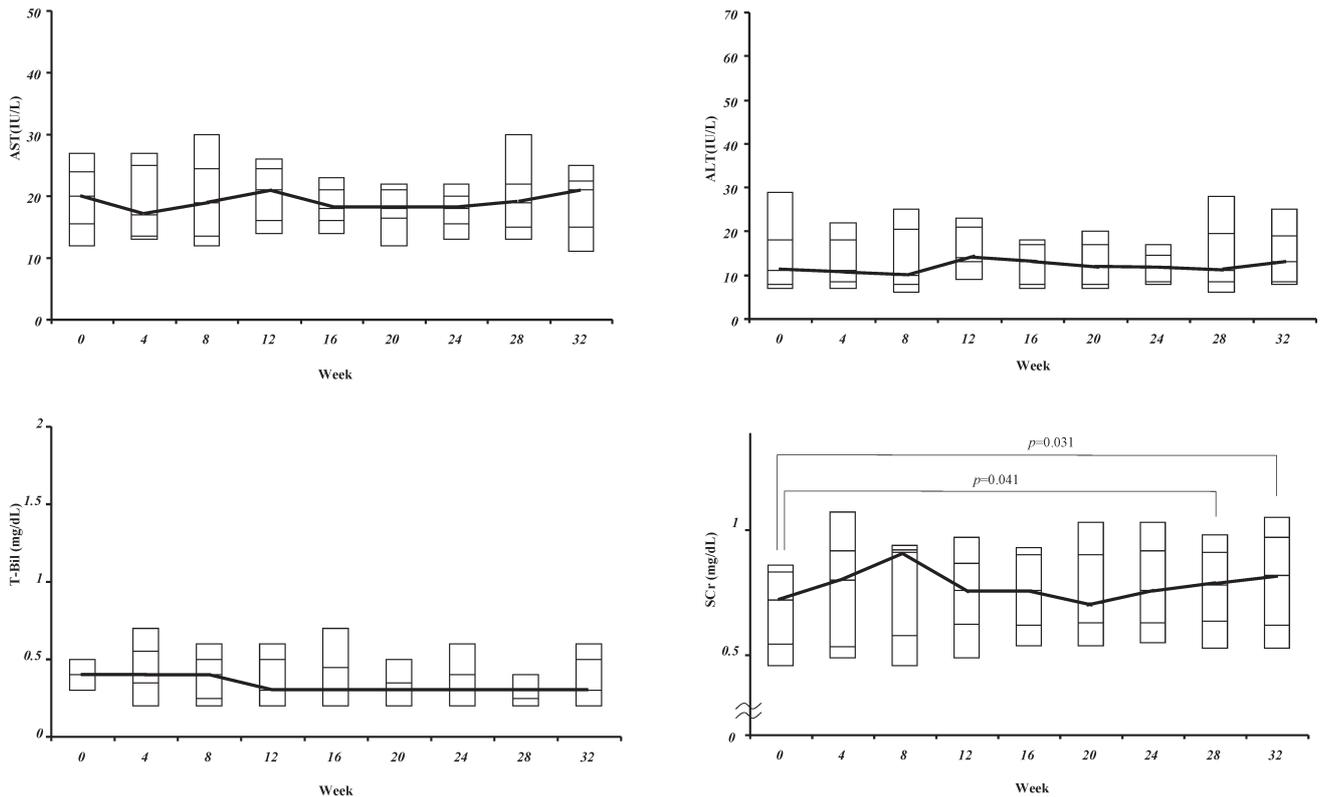


Fig. 5 Changes in laboratory values after the dosage start of etodolac (0 ~ 32 week). At 28 weeks and 32 weeks after administration, serum creatinine was increased significantly ($n = 11$).

ると、消化管障害のリスクは回避できるものの、腎臓や心臓に影響することが懸念される。したがって、長期に使用する場合には、COX 選択性のバランスのよい薬剤が適当であり、本検討に使用したエトドラク、メロキシカム、およびセレコキシブは、がん疼痛患者に対する NSAIDs として望ましい薬剤であると考えられた。

まとめ

本検討により、がん疼痛患者におけるメロキシカム、セレコキシブ、および APAP の腎臓・肝臓・心血管に関する長期的な安全性が示唆された。同薬剤群は、WHO 疼痛治療法第 1 段階から使用され、第 2、第 3 段階でも併用が推奨されており、長期使用となる機会が多い。したがって、長期使用の安全性を示唆する本データは、臨床上有用なデータであると考えられた。一方で、エトドラクにおいて SCr の有意な上昇が認められ、強い COX-2 選択性は腎機能に影響する可能性が示唆された。しかし、エトドラクにおいても SCr の有意な上昇が認められたものの、正常範囲を大きく逸脱した症例はなく、AST、ALT、および T-Bil に関して有意な変化は認められなかったことから、長期使用するうえでの安全性の高い薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1092-1102.
- 2) Henrich WL, Agodoa LE, Barrett B, et al. Analgesics and the kidney: Summary and recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an Ad Hoc Committee of the National Kidney Foundation. *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 27: 162-165.
- 3) 的場元弘, 吉本鉄介, 余宮きのみ, 他. WHO 方式がん疼痛ガイドラインの推奨量によるアセトアミノフェン: 日本における有効性と安全性の他施設処方調査. *ペインクリニック* 2007; 28: 1131-1139.
- 4) Parazella MA and Tray K. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: A nephrotoxicity similar to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am. J. Med.* 2001; 111: 64-67.
- 5) Rexrode KM, Buring JE, Glynn RJ, et al. Analgesic use and renal function in men. *JAMA* 2001; 286: 315-321.
- 6) Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full *in vitro* analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999; 96: 7563-7568.
- 7) 福本真理子. アセトアミノフェン中毒. *中毒研究* 2003; 16: 285-297.
- 8) Adegboyega PA and Ololade O. Immunohistochemical expression of cyclooxygenase-2 in normal kidneys. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2004; 12: 71-74.
- 9) Dunn MJ. Prostaglandin I2 and the kidney. *Arch. Mal. Coeur Vaiss* 1989; 82: 27-31.

- 10) Dinchuk JE, Car BD, Focht RJ, et al. Renal abnormalities and an altered inflammatory response in mice lacking cyclooxygenase II. *Nature* 1995; 378: 406-409.
- 11) Morham SG, Langenbach R, Loftin CD, et al. Prostaglandin synthase 2 gene disruption causes severe renal pathology in the mouse. *Cell* 1995; 83: 473-482.
- 12) Langenbach R, Morham SG, Tianio HF, et al. Prostaglandin synthase 1 gene disruption in mice reduces arachidonic acid-induced inflammation and indomethacin-induced gastric ulceration. *Cell* 1995; 83: 483-492.
- 13) Whelton A, White WB, Bello AE, et al. Effect of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients >or =65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 959-963.
- 14) Clark R, Borirakchanyavat V, Davidson AR, et al. Hepatic damage and death from overdose of paracetamol. *Lancet* 1973; 301: 66-70.
- 15) 阿部晋也, 谷口正廣, 杉山雅俊, 他. セデス A により急性肝不全, DIC, 急性腎不全を合併した 1 症例. *救急医学* 1981; 5: 1601-1603.
- 16) 黒木由美子, 石沢淳子, 辻川明子, 他. アセトアミノフェンによる中毒. *薬事* 1990; 32: 2612-2614.
- 17) Benson GD. Acetaminophen in chronic liver disease. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1983; 33: 95-101.
- 18) Mason RP, Walter MF, McNulty HP, et al. Rofecoxib increases susceptibility of human LDL and membrane lipids to oxidative damage: A mechanism of cardiotoxicity. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2006; 47: S7-S14.
- 19) Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. Use of non-steroidal antiinflammatory drugs: An update for clinicians a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007; 115: 1634-1642.
- 20) Weideman RA, Kelly KC, Kazi S, et al. Risks of clinically significant upper gastrointestinal events with etodolac and naproxen: A historical cohort analysis. *Gastroenterology* 2004; 127: 1322-1328.
- 21) Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *Br. J. Rheumatol.* 1998; 37: 937-945.
- 22) Singh G, Fort JG, Goldstein JL, et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-study. *Am. J. Med.* 2006; 119: 255-266.

Evaluation of the Safety of Long-term Administration of Nonopioid Analgesic in Cancer Pain Treatment

Keiichi EBINUMA^{*1, *4}, Hideya KOKUBUN^{*2}, Hisako SASAKI^{*2}, Kazuo YAGO^{*2, *3}, Risa TAKAYANAGI^{*1}, and Yasuhiko YAMADA^{*1}

^{*1} School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Science, 1432-1 Horinouchi, Hachioji 192-0392, Japan

^{*2} Department of Pharmacy, Kitasato University Hospital, 1-15-1 Kitasato, Minami-ku, Sagami-hara 252-0375, Japan

^{*3} School of Pharmacy, Kitasato University, 1-15-1 Kitasato, Minami-ku, Sagami-hara 252-0375, Japan

^{*4} Present address: Department of Pharmacy, Jichi Medical University Hospital, 3311-1 Yakushiji, Shimotsuke 329-0498, Japan

Abstract: Cyclooxygenase (COX)-2 selective inhibitors (etodolac, meloxicam, and celecoxib) and acetaminophen are frequently used for extended periods in the treatment of cancer pain. However, the renal, hepatic, and cardiovascular safety of long-term use of these drugs in patients with cancer pain has not yet been established. To evaluate the long-term safety of these drugs, we sampled patients who had received COX-2 selective inhibitors or acetaminophen (3,200-4,000 mg/day) for at least 16 weeks for the control of cancer pain between January 2006 and June 2008 at Kitasato University Hospital. We retrospectively analyzed the clinical laboratory data, including the levels of serum creatinine (SCr), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and total bilirubin (T-Bil) measured at the baseline and every 4 weeks after the start of treatment, and the occurrence of cardiovascular events. None of the parameters changed significantly in the patients treated with meloxicam, celecoxib, or acetaminophen, indicating the renal, hepatic, and cardiovascular safety of long-term treatment with these drugs. On the other hand, the SCr levels increased significantly after 8 and 16 weeks' administration in the patients receiving etodolac ($p=0.015$ at week 8; $p=0.020$ at week 16), suggesting that potent COX-2 selectivity may have an adverse effect on the renal function. However, the SCr elevation was within the normal range, and there were no significant changes of the AST, ALT, or T-Bil in the patients receiving etodolac, indicating that long-term treatment with etodolac may also be safe.

Key words: COX-2 selective inhibitor, cancer pain, long-term administration, acetaminophen