

[原著論文]

がん性疼痛患者における強オピオイド鎮痛薬および NSAIDs 併用療法の選択に影響する要因解析

人見 可蓮^{*1} 岸本 大裕^{*2} 文 礼朗^{*1} 酒井 繁彰^{*2}
 清海 杏奈^{*1} 今井志乃^{*1} 田中 嘉一^{*2} 杉浦 宗敏^{*1}

^{*1} 東京薬科大学薬学部医薬品安全管理学教室

^{*2} 千葉県済生会習志野病院薬剤部

(2019年12月19日受理)

【要旨】 強オピオイド鎮痛薬 (SOA) が、投与されたがん患者に非オピオイド鎮痛薬 (NOA: NSAIDs) の併用有無に影響する要因を解析した。2017年9月から2018年8月に千葉県済生会習志野病院に入院したSOAタイプのがん性疼痛患者を対象とした。疼痛増強により、SOAの投与を開始した患者をNOA非併用群と併用したNOAの種類によって、非選択的COX阻害薬併用群および選択的COX₂阻害薬併用群の3群に分類した。患者背景はeGFR、化学療法の有無と原発がん種を除いて、3群間に有意差は認められなかった。NRSおよびSOA投与量の推移も、3群間に有意差は認められなかった。患者背景をもとにNOAが併用された治療法をより強い治療法と仮定して順序ロジスティック回帰分析による治療法選択の要因を解析したところ、化学療法有 (オッズ比0.10, $p = 0.01$) およびeGFR (オッズ比1.03, $p = 0.03$) が有意な関連要因であった。本解析から、腎機能障害のある患者および化学療法を行う患者はSOAのみによる治療法が選択されていることが示唆された。

キーワード：オピオイド鎮痛薬, NSAIDs, NRS, 順序ロジスティック回帰分析, 治療法

緒 言

がん患者の鎮痛薬使用における疼痛コントロールは、患者を痛みから解放し、患者のQOLを維持・向上させる観点から重要なテーマとなっている。1986年に発表されたWHO方式がん性疼痛治療法では、治療にあたって守るべき「鎮痛薬使用の5原則」と痛みの強さによる鎮痛薬の選択ならびに鎮痛薬の段階的使用法を「3段階除痛ラダー」に示した¹⁾。この3段階除痛ラダーでは、軽度の痛みには、第1段階の鎮痛薬である非オピオイド鎮痛薬 (non opioid analgesic; NOA) を、NOAが十分な鎮痛効果を上げないとき、もしくは軽度から中等度の痛みには第2段階の鎮痛薬である弱オピオイド鎮痛薬 (weak opioid analgesic; WOA) を、中等度から高度の痛みには第3段階の鎮痛薬である強オピオイド鎮痛薬 (strong opioid analgesic; SOA) の使用を推奨し、NOAを可能なかぎり併用している¹⁾。

しかし、NOAで十分な鎮痛効果が得られないがん患者に対してWOAまたはSOAへ切り替え後のNOA併用の有用性について検討した無作為化比較試験は数件しかなく、十分なエビデンスはない。したがって日本緩和医療学会 (JSPM) のガイドライン (2014) ではNOA併用を弱

い推奨としている²⁾。一方、欧州緩和医療学会 (EAPC) のガイドライン (2012) では、痛みの改善または必要とするオピオイド量の減量のために、SOAにNOAを併用することを弱い推奨としている³⁾。欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) のガイドライン (2012) では、WOAとNOAを併用することを強く推奨し、WOAの代わりに少量のSOAとNOAを併用することも推奨している⁴⁾。以上のようにWOAまたはSOAへ切り替え後のNOA併用については明確な基準がなく、臨床現場では、NOAの併用に関しては主治医の裁量で決定されているのが現状と考えられる。

本研究は、がん性疼痛増強によるSOA導入時に際してNOA併用の有無によるがん性疼痛治療に対する影響について、NOA適正使用の観点から検証することを目的とした。

方 法

1. 調査期間の設定

2017年9月～2018年8月の1年間とした。

2. 解析対象患者

調査期間中に千葉県済生会習志野病院に入院したがん患者を対象とした、後ろ向きコホート研究である。疼痛増強によりSOA投与を開始した患者77名のうち、SOAが処方された前日と投与開始3日以降のNRS (Numerical Rating Scale) の記載がある患者37名を対象とした。抽

出された患者は、疼痛増強により SOA 投与を開始後に NOA の併用がなかった NOA 非併用群 (NC-NOA 群)、非選択的 COX 阻害薬が併用された非選択的 COX 阻害薬併用群 (C-NCOX 群)、および選択的 COX₂ 阻害薬が併用された選択的 COX₂ 阻害薬併用群 (C-COX₂ 群) の 3 群に分類した。調査対象となったがん性疼痛患者が使用していた SOA は、モルヒネ硫酸塩水和物徐放錠、オキシコドン塩酸塩水和物徐放錠、モルヒネ塩酸塩坐剤、フェンタニルクエン酸塩貼付剤、併用されていた NSAIDs はロキソプロフェンナトリウム水和物錠、ジクロフェナクナトリウム坐剤、ナプロキセン錠、セレコキシブ錠であった。

3. 患者背景の収集

患者背景を電子カルテから調査した。基本患者背景は性別、年齢、SOA 投与開始前の臨床検査値 (AST, ALT, eGFR)、骨転移の有無、化学療法の有無、原発がん種、SOA 開始前 NRS、SOA 開始時投与量 (経口モルヒネ換算量) とした。3 群の比較において統計解析はカイ二乗検定、クラスカル=ウォリス検定により行い、有意水準は 0.05 未満とした。

4. SOA 投与量の評価

SOA 投与量については以下に示す経口モルヒネ換算投与量とし、SOA 投与開始時、3 日後、1 週間後、2 週間後の投与量を 3 群間で比較した。換算は以下のとおりとした。

オキシコドン塩酸塩水和物徐放錠：モルヒネ硫酸塩水和物徐放錠 = 2 : 3、モルヒネ塩酸塩坐剤：モルヒネ硫酸塩水和物徐放錠 = 2 : 3、フェンタニルクエン酸塩貼付剤：モルヒネ硫酸塩水和物徐放錠 = 1 : 30。

統計解析は、クラスカル=ウォリス検定により行い、有意水準は 0.05 未満とした。

5. 疼痛コントロールの評価

電子カルテに記載のあった NRS 値を痛みの指標とした。SOA が処方された前日を SOA 投与開始前 NRS とし、SOA 投与開始 3 日後、1 週間後、2 週間後の NRS をそれぞれ評価した。3 日後、1 週間後、2 週間後の NRS の記載がない場合は、前後 1 日の NRS とした。内服薬 (モルヒネ硫酸塩水和物徐放錠、オキシコドン塩酸塩水和物徐放錠) および坐剤 (モルヒネ塩酸塩坐剤) は服用または使用 4 時間以内の NRS とし、複数回評価されていた場合その平均を求めた。貼付剤 (フェンタニルクエン酸塩貼付剤) は、貼付後の時間にかかわらず記載された NRS とし、複数回評価されていた場合はその平均を求めた。

6. 3 群間における治療法選択の要因分析

説明変数を 3 群間の患者背景の比較において $p < 0.5$ となった年齢、eGFR、骨転移の有無、化学療法の有無、原発がん種に、目的変数を 3 群の治療方法とし、順序ロジスティック回帰分析を行った。目的変数については 3 群

の SOA 投与量の推移が同程度であったことから、NOA が併用された治療法をより強い治療法とした。その強さを NC-NOA 群 < C-NCOX 群 < C-COX₂ 群の順と仮定したモデル①および NC-NOA 群 < C-COX₂ 群 < C-NCOX 群の順と仮定したモデル②とし、それぞれ解析した。

7. 倫理的配慮

本研究は、「千葉県済生会習志野病院倫理委員会」において審査のうえ承認され、実施した (承認番号 2018-03 号, 2018 年 6 月 18 日承認)。

結 果

1. 解析対象患者の抽出 (図 1)

調査期間中に千葉県済生会習志野病院へ入院した際に、がん性疼痛コントロールを目的に SOA の投与が開始されたオピオイドナインの患者は 77 名であった。そのうち、SOA 投与開始前と投与開始 3 日後以降の NRS の記載がある患者 37 名を解析対象患者とした。疼痛増強により、SOA 投与を開始した患者を NC-NOA 群 12 名、C-NCOX 群 11 名および C-COX₂ 群 14 名の 3 群に分類した。

2. 3 群間の患者背景の比較

基本患者背景を表 1 に示す。

基本患者背景の年齢、AST、ALT、eGFR、SOA 開始前 NRS、SOA 開始時投与量は中央値 (下限～上限) とした。基本患者背景については、eGFR、化学療法の有無、原発がん種を除き、有意な相違が認められなかった。

3. 3 群間の SOA 投与量の比較

SOA 投与量の推移を表 2 に示す。

SOA 投与開始時は、NC-NOA 群が 22.5 mg (15 ~ 60 mg)、C-NCOX 群が 30 mg (15 ~ 90 mg)、C-COX₂ 群が 15 mg (15 ~ 60 mg)、同様に投与 3 日後は NC-NOA 群が 30 mg (15 ~ 60 mg)、C-NCOX 群が 30 mg (15 ~ 90 mg)、C-COX₂ 群が 22.5 mg (15 ~ 60 mg)、1 週間後は NC-NOA 群が 30 mg (15 ~ 90 mg)、C-NCOX 群が 30 mg (15 ~ 90 mg)、C-COX₂ 群が 30 mg (15 ~ 90 mg)、2 週間後は NC-NOA 群が 30 mg (15 ~ 90 mg)、C-NCOX 群が 60 mg (30 ~ 90 mg)、C-COX₂ 群が 30 mg (15 ~ 120 mg)

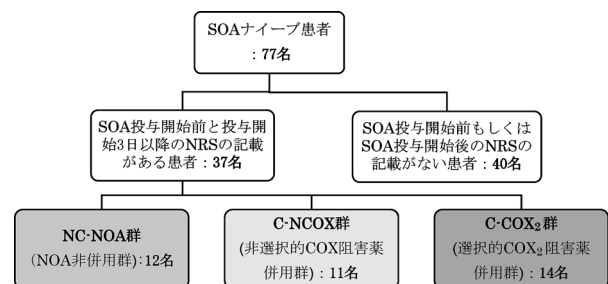


図 1 解析対象とした患者の抽出方法

表1 基本患者背景

| | NC-NOA | 併用 | | p 値 |
|--|----------------------|----------------------|--------------------|------|
| | | C-NCOX | C-COX ₂ | |
| 年齢 ^{a)} | 77 (44 ~ 85) | 70 (36 ~ 85) | 81 (67 ~ 84) | 0.12 |
| 性別 (男性 / 女性) ^{b)} | 9/3 | 9/2 | 12/2 | 0.78 |
| AST (IU/L) ^{a)} | 29 (12 ~ 778) | 29 (16 ~ 94) | 27 (12 ~ 98) | 0.98 |
| ALT (IU/L) ^{a)} | 16 (8 ~ 720) | 17 (7 ~ 45) | 21.5 (7 ~ 34) | 0.99 |
| eGFR (mL/min/1.73 m ²) ^{a)} | 48.45 (25.2 ~ 155.6) | 105.2 (54.2 ~ 148.1) | 54.7 (26 ~ 106.7) | 0.01 |
| 骨転移 (有 / 無) ^{b)} | 4/8 | 6/5 | 8/6 | 0.43 |
| 化学療法 (有 / 無) ^{b)} | 8/4 | 3/8 | 3/11 | 0.04 |
| 原発がん種 | | | | |
| 肺 | 3 | 8 | 2 | 0.01 |
| 消化器 | 3 | 1 | 3 | |
| 泌尿器 | 2 | 1 | 8 | |
| その他 | 4 | 1 | 1 | |
| SOA 開始前NRS ^{a)} | 5.25 (0 ~ 8) | 4 (0 ~ 8) | 2.75 (0 ~ 8) | 0.83 |
| SOA 開始時投与量 (mg/day) ^{a)} | 22.5 (15 ~ 60) | 30 (15 ~ 90) | 15 (15 ~ 60) | 0.88 |

中央値 (下限値~上限値), 検定法: ^{a)} クラスカル=ウォリス検定, ^{b)} カイ二乗検定.

表2 SOA 投与量 (mg/day) の推移

| | NC-NOA | C-NCOX | C-COX ₂ | p 値 |
|-------|----------------|--------------|--------------------|------|
| 開始時 | 22.5 (15 ~ 60) | 30 (15 ~ 90) | 15 (15 ~ 60) | 0.88 |
| 3 日後 | 30 (15 ~ 60) | 30 (15 ~ 90) | 22.5 (15 ~ 60) | 0.58 |
| 1 週間後 | 30 (15 ~ 90) | 30 (15 ~ 90) | 30 (15 ~ 90) | 0.76 |
| 2 週間後 | 30 (15 ~ 90) | 60 (30 ~ 90) | 30 (15 ~ 120) | 0.21 |

投与量は経口モルヒネ換算投与量とした. 換算比は以下のとおり.

オキシコドン塩酸塩水和物徐放錠: モルヒネ硫酸塩水和物徐放錠 = 2 : 3.

モルヒネ塩酸塩坐剤: モルヒネ硫酸塩水和物徐放錠 = 2 : 3.

フェンタニルクエン酸塩貼付剤: モルヒネ硫酸塩水和物徐放錠 = 1 : 30.

中央値 (下限値~上限値), 検定法: クラスカル=ウォリス検定.

表3 NRS の推移

| | NC-NOA | C-NCOX | C-COX ₂ | p 値 |
|-------|---------------|-------------|--------------------|------|
| 開始前 | 5.25 (0 ~ 8) | 4 (0 ~ 8) | 3 (0 ~ 8) | 0.83 |
| 3 日後 | 3.5 (0 ~ 5) | 2 (0 ~ 7) | 1 (0 ~ 5.5) | 0.20 |
| 1 週間後 | 3 (0 ~ 8) | 2 (0 ~ 5.3) | 2 (0 ~ 8.5) | 0.59 |
| 2 週間後 | 1.5 (0 ~ 3.5) | 3 (1.3 ~ 4) | 1.5 (0 ~ 2.5) | 0.13 |

中央値 (下限値~上限値), 検定法: クラスカル=ウォリス検定.

で3群間での有意差は認められなかった (中央値 (下限値~上限値)).

4. 3群間の疼痛コントロールの比較

NRS の推移を表3に示す.

SOA 投与開始前は, NC-NOA 群が 5.25 (0 ~ 8), C-NCOX 群が 4 (0 ~ 8), C-COX₂ 群が 3 (0 ~ 8), 同様に投与3日後はNC-NOA 群が 3.5 (0 ~ 5), C-NCOX 群が 2 (0 ~ 7), C-COX₂ 群が 1 (0 ~ 5.5), 1週間後はNC-NOA 群が 3 (0 ~ 8), C-NCOX 群が 2 (0 ~ 5.3), C-COX₂ 群が 2 (0 ~ 8.5), 2週間後はNC-NOA 群が 1.5 (0 ~ 3.5), C-NCOX 群が 3 (1.3 ~ 4), C-COX₂ 群が 1.5 (0 ~ 2.5) で3群間での有意差は認められなかった (中央値 (下限値~上限値)).

5. 3群間における治療法選択の要因分析

モデル①では, 治療法の選択に有意に関連する要因は認められなかった (表4). 一方, モデル②では, 化学療法有 (オッズ比0.10, 95%信頼区間0.02 ~ 0.60, $p = 0.01$), eGFR (オッズ比1.03, 95%信頼区間1.00 ~ 1.06, $p = 0.03$) が治療法の選択に有意に関連する要因であった (表5).

考 察

本研究は, がん性疼痛増強によるSOA導入時におけるNOA併用の有無によるがん性疼痛治療に対する影響について, NOA適正使用の観点から検証することを目的とした.

表4 順序ロジスティック回帰分析による治療法選択の要因分析結果 (モデル①)

| 説明変数 | オッズ比 | 95%信頼区間 | | p 値 |
|---------|------|---------|-------|------|
| | | 下限値 | 上限値 | |
| 年齢 | 1.03 | 0.97 | 1.09 | 0.38 |
| eGFR | 0.99 | 0.97 | 1.02 | 0.70 |
| 骨転移有 | 2.86 | 0.71 | 11.52 | 0.14 |
| 化学療法有 | 0.22 | 0.05 | 1.04 | 0.06 |
| 肺がん有 | 0.31 | 0.05 | 2.03 | 0.22 |
| 消化器がん有 | 0.59 | 0.05 | 7.24 | 0.68 |
| その他のがん有 | 0.17 | 0.01 | 2.10 | 0.17 |

治療法の強さを, NOA 非併用 (NC-NOA 群) < 非選択的 COX 阻害薬併用 (C-NCOX 群) < 選択的 COX₂ 阻害薬併用 (C-COX₂ 群) の順とした。

表5 順序ロジスティック回帰分析による治療法選択の要因分析結果 (モデル②)

| 説明変数 | オッズ比 | 95%信頼区間 | | p 値 |
|---------|------|---------|-------|------|
| | | 下限値 | 上限値 | |
| 年齢 | 0.98 | 0.92 | 1.06 | 0.65 |
| eGFR | 1.03 | 1.00 | 1.06 | 0.03 |
| 骨転移有 | 3.69 | 0.82 | 16.53 | 0.09 |
| 化学療法有 | 0.10 | 0.02 | 0.60 | 0.01 |
| 肺がん有 | 4.90 | 0.72 | 33.51 | 0.11 |
| 消化器がん有 | 0.17 | 0.01 | 1.86 | 0.15 |
| その他のがん有 | 0.88 | 0.06 | 12.04 | 0.93 |

治療法の強さを NOA 非併用 (NC-NOA 群) < 選択的 COX₂ 阻害薬併用 (C-COX₂ 群) < 非選択的 COX 阻害薬併用 (C-NCOX 群) の順とした。

解析の結果, 3群の基本患者背景の一部に相違が認められた。解析患者が限られ詳細には解析できなかったが, 特に化学療法の有無や原発がん種については, 患者個々のステージやレジメンで投与された薬剤に起因する可能性が考えられた。一方, 疼痛コントロールの状況については, 3群間の SOA 開始前, 3日後, 1週間後, 2週間後の NRS および SOA 投与量のいずれにおいても有意な相違が認められず, 患者個々に SOA 投与量の決定と適切な併用薬剤の選択がなされ, 疼痛管理が行われていたと考えられた。また, NOA を併用した2群において, NOA を併用しなかった場合に SOA 投与量が増量されていた可能性があるとして, NOA が併用された治療法が SOA のみの治療法より疼痛コントロールに対してより強い治療法と仮定し, 順序ロジスティック回帰分析による治療法選択に関連する要因の解析を行った。

薬剤性腎障害の原因薬剤として, NSAIDs (25.1%) および抗腫瘍薬 (18.0%) が上位に挙げられる⁵⁾。NSAIDs の薬理作用は, アラキドン酸経路における COX の阻害によるものである。COX には COX_{1,2} のアイソザイムが存在する。COX₁ が全身臓器に恒常的に発現する一方で, COX₂ は腎臓や脳等の一部の臓器でのみ恒常的に発現し, その他の臓器では炎症の際に誘導される。多くの NSAIDs は COX_{1,2} に対する選択性が低いが, セレコキシブ等の一部の NSAIDs は多くの臓器で炎症性に誘導される COX₂ に対する選択性が高く, 消化性潰瘍を中心とした副作用の

観点から, より安全性が高い NSAIDs であると考えられている⁵⁾。しかし, COX₂ は腎臓に恒常的に発現しているため, 非選択的 COX 阻害薬と同様に虚血性腎障害を発症する可能性があり, 選択的 COX₂ 阻害薬と非選択的 COX 阻害薬で急性腎障害の発症頻度に差はなく, NSAIDs 全般の使用において虚血性腎障害の発症に注意する必要がある⁶⁻¹⁰⁾。今回の解析結果は, 化学療法を行っている患者および腎機能障害を有する eGFR が低い患者が NOA の併用がない SOA のみによる治療法を有意に選択しており, 上記の理由を裏付ける結果であったと考えられた。

一方, 腫瘍の骨転移痛には, モルヒネ等のオピオイドよりもビスホスホネート製剤や NSAIDs でより効果を期待するとの報告がなされている^{11, 12)}。これには腫瘍細胞自身が, 破骨細胞を活性化させる因子を過剰に産生させることが関係している。腫瘍細胞は, それ自身または骨芽細胞や骨内血管内皮細胞を刺激することにより IL-11 を産生する。産生された IL-11 はプロスタグランジン合成酵素である COX₂ の発現を誘導し, PGE₂ の産生量を増大させる。産生された PGE₂ が破骨細胞を活性化することによって, また骨芽細胞膜上に RANKL を発現することによって, 破骨細胞を分化成熟させる¹³⁻¹⁵⁾。NSAIDs は以上の経路により過剰に産生された COX₂ を阻害し, 骨転移における疼痛に効果を示すと考えられている¹⁶⁾。骨組織は肺や肝臓とともにがん転移が高頻度にかかる臓器として知られている。剖検例の検討では, 前立腺がん・乳がんの 70 ~

80%、肺がんの約40%のがん患者が骨転移を有しているとされている。骨転移により疼痛、病的骨折、脊髄圧迫、高カルシウム血症などの多彩な症状を引き起こし、骨転移がうまくコントロールされないと、患者のQOLが著しく損なわれる。今回の解析結果は統計的に有意差がなかったが、骨転移有がモデル①でオッズ比2.86 ($p = 0.14$)、モデル②でオッズ比3.69 ($p = 0.09$) といずれにおいても、NOAを併用する治療法の選択が、SOAのみの治療法より優先された可能性が考えられた。しかし、2つのモデルで傾向が類似していることから、併用されたNOAのCOX₂選択性の有無について十分な説明を行いうる結果ではなかった。解析された患者数が限られていることにも起因する可能性もあり、今後さらなる検討が必要と考えられた。

なお、今回はNOAをNSAIDsに限定して解析をしており、アセトアミノフェンが併用された患者については調査を行わなかった。米国では、1996年にNational Kidney Foundationが、慢性腎臓病患者に使用する鎮痛薬に関してアセトアミノフェンを選択することを推奨しており¹⁷⁾、腎機能障害を有する患者の鎮痛薬としてNSAIDsを避けアセトアミノフェンを使用することが一般的となっている。国内においても、アセトアミノフェンが疼痛に対して1日4gまで投与が可能となり、使用頻度も増えていることから、今後同様の検討を行う予定である。また、外来受診時など調査期間より以前の状況や、SOA投与開始前の鎮痛薬の使用状況については考慮されておらず、今回の結果に影響した可能性も考えられた。

以上のことから、今回の結果はがん性疼痛増強によるSOA導入時には、患者背景を考慮しながらNSAIDsの併用を検討していくことが重要であると推察された。

文 献

- World Health Organization. Cancer Pain Relief. 2nd ed. 1996. World Health Organization. Geneva.
- 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン (2014年版). 2014, 金原出版, 東京.
- Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, et al. Management of cancer pain: ESMO clinical practice guidelines. *Ann. Oncol.* 2012; 23: vii139-154.
- Caraceni A, Hanks G, Kaansa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: Evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012; 13: e58-68.
- 薬剤性腎障害の診療ガイドライン作成委員会. 薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016. *日腎会誌* 2016; 58: 477-555.
- Dilger K, Herrlinger C, Peters J, et al. Effects of celecoxib and diclofenac on blood pressure, renal function, and vasoactive prostanoids in young and elderly subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 2002; 42: 985-994.
- Schwartz JI, Vandormael K, Malice MP, et al. Comparison of rofecoxib, celecoxib, and naproxen on renal function in elderly subjects receiving a normal-salt diet. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002; 72: 50-61.
- Baker J, Cotter JD, Gerrard DF, et al. Effects of indomethacin and celecoxib on renal function in athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2005; 37: 712-717.
- Zhang J, Ding EL, Song Y, et al. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events. *JAMA* 2006; 296: 1619-1632.
- Elia N, Lysakowski C, and Tramer MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology* 2005; 103: 1296-1304.
- Petcu EB, Schug SA, and Smith H. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; Issue 2:CD002068.
- Slatkin N Cancer-related pain and its pharmacologic management in the patient with bone metastasis. *J. Support Oncol.* 2006; 4 (Suppl 1): 15-21.
- Manolagas SC. Role of cytokines in bone resorption. *Bone* 1995; 17: 63S-67S.
- Girasole G, Passeri G, Jilka RL, et al. Interleukin-11: A new cytokine critical for osteoclast development. *J. Clin. Invest.* 1994; 93: 1516-1524.
- Ohshiba T, Miyaura C, and Ito A. Role of prostaglandin E produced by osteoblasts in osteolysis due to bone metastasis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 300: 957-964.
- Kishi R, Mizuno T, Waki Y, et al. Pathogenesis of pain caused by bone metastasis from malignancies and pain relief by drug therapy. *Jpn. J. Pharm. Palliat. Care Sci.* 2008; 1: 3-9.
- 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.

Analysis of Factors That Influence the Selection of Therapy of Strong Opioid Analgesics with/without NSAIDs in Cancer Pain Patients

Karen HITOMI,^{*1} Tayu KISHIMOTO,^{*2} Eran MUN,^{*1} Shigeaki SAKAI,^{*2}
Anna KIYOMI,^{*1} Shinobu IMAI,^{*1} Yoshikazu TANAKA,^{*2} and
Munetoshi SUGIURA^{*1}

^{*1} Department of Drug Safety and Risk Management, School of Pharmacy,
Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences,
1432-1, Horinouchi, Hachioji 192-0392, Japan

^{*2} Department of Pharmacy, Chibaken Saiseikai Narashino Hospital,
1-1-1, Izumi-cho, Narashino 275-8580, Japan

Abstract: Factors affecting the concomitant use of non-opioid analgesics (NOAs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs) were analyzed in cancer patients treated with strong opioid analgesics (SOAs). The study subjects were SOA-naïve patients with cancer pain who were admitted to Chiba-ken Saiseikai Narashino Hospital between September 2017 and August 2018. Patients who started SOAs because of increased pain were classified into three groups according to the concomitant use of NOAs: patients treated without concomitant NOAs, patients treated with concomitant non-selective cyclooxygenase- (COX) inhibitors, and patients treated with concomitant selective COX₂ inhibitors. There was no significant difference in patient characteristics among the three groups, except for eGFR, the use of chemotherapy and primary cancer type. In addition, there was no significant difference in changes in either numeric rating scale scores or SOA doses among the three groups. Ordered logistic regression analysis was performed based on patient characteristics to analyze factors for treatment selection, revealing that significantly associated factors were use of chemotherapy (odds ratio 0.10, $p = 0.01$) and estimated glomerular filtration rate (odds ratio 1.03, $p = 0.03$). This study suggested that the treatment selection is the SOA monotherapy for patients undergoing chemotherapy and CKD.

Key words: opioid analgesics, NSAIDs, NRS, ordered logistic regression analysis, therapy