

原著論文

がん性疼痛に対するオピオイド使用に伴う 重篤な便秘の発症に寄与する要因の検討

小川泰葉^{1,2)}, 栗原竜也³⁾, 向後麻里¹⁾, 樋口比登実⁴⁾
齊藤まみ⁵⁾, 大村 恵¹⁾, 臼田昌弘^{1,2)}, 清水俊一³⁾, 米山啓一郎⁶⁾,
村山純一郎^{1,2)}, 木内祐二⁷⁾

¹⁾ 昭和大学薬学部 病院薬剤学講座

²⁾ 昭和大学病院薬剤部

³⁾ 昭和大学薬学部 生体制御機能薬学講座 生理・病態学部門

⁴⁾ 昭和大学医学部 内科学講座 緩和医療科学部門

⁵⁾ 日本医科大学付属病院薬剤部

⁶⁾ 昭和大学保健管理センター

⁷⁾ 昭和大学薬学部 薬学教育講座

要 旨

背景：がん性疼痛患者において、除痛効果を得られていない理由のひとつに、オピオイドの副作用である便秘により十分なオピオイドを投与できないことがある。強オピオイドの使用によりほとんどの患者が便秘を経験するとされている。特に、下剤の予防投与や逐次的投与によっても発症する重篤な便秘が、がん性疼痛治療におけるオピオイド使用の問題となっている。重篤な便秘の発症には患者個別の要因が寄与すると考えられるため、重篤な便秘の発症に寄与する要因を明らかにすることを目的に後ろ向きコホート研究を実施した。

方法：強オピオイドを導入したがん性疼痛患者 計173名を対象とし、診療録よりオピオイド導入時の因子を調査した。エンドポイントを重篤な便秘の発症とし、各因子がエンドポイントに及ぼす影響を多変量解析により検証した。

結果：多変量解析により、Performance Status (PS) が重篤な便秘の発症に独立して寄与する有意な因子として抽出された ($P=0.033$)。オッズ比は、PS 0-1 に対して PS 2-4 で3.42であった。

結論：PSにより、オピオイド投与前に、重篤な便秘のリスクを評価できる可能性が示唆された。

キーワード：がん性疼痛, オピオイド, 便秘, PS

背 景

がん性疼痛は、身体的苦痛や精神的苦痛、社会的苦痛、霊的苦痛が複雑に絡んだ全人的苦痛であり、患者の治療意欲やQOLを著しく低下させる¹⁾。進行がん患者の約70%が、がん性疼痛を経験するとされており²⁾、これらの患者にはWHOの3段階

除痛ラダーに準じた治療を行う。オピオイドの適正使用により多くの患者は痛みから解放されたが、依然として約30%は十分な除痛効果を得られていないとの報告がある³⁾。その原因の一つとして、オピオイドの副作用の便秘により、除痛に必要な十分量のオピオイドを投与できないことが報告されている^{4,5)}。便秘は鎮痛用量よりも低用量で

発症し、耐性を生じないため、強オピオイドの使用によりほとんどの患者が便秘を経験する⁶⁾。便秘の持続は宿便や腸閉塞の危険性を高めるため、下剤の予防投与が推奨されている⁷⁾。しかし、下剤の予防投与や逐次的投与によっても便秘が持続する例があり、重度の場合には摘便、腸洗浄などの経直腸的処置を余儀なくされ、オピオイドの投薬中止に至ることもある。このような重篤な便秘の存在が、がん性疼痛治療におけるオピオイド使用の問題となっている。Rostiらは、オピオイドによる消化管機能障害に性別(女性)、年齢(70歳以上)が関与することを報告しており、重篤な便秘の発症にも、何らかの患者個別の要因が寄与すると考えられる^{8, 9, 10)}。しかし、オピオイド使用に伴う重篤な便秘の発症に関する検討は十分に行われておらず、これらの患者を早期に見分けることは困難である。そこで本研究では、オピオイドによる重篤な便秘の発症に寄与する要因を明らかにし、オピオイドの安全な使用を支援するために、後ろ向きコホート研究を実施した。

方 法

1. 対象患者

2006年6月から2010年6月の間に昭和大学病院の緩和ケアセンターで、がん性疼痛と診断され、強オピオイドのモルヒネおよびオキシコドンを導入した患者のうち、疼痛強度がmoderate (Numeric Rating Scale : NRS \geq 4)以上のがん性疼痛を有するものを対象とした。がん性疼痛は、固形癌の確定診断がなされ、病変部位に痛みを有するものとし、緩和ケア専門医が診断した。疼痛強度は、診療録に記載されている数値的評価スケール(NRS)を、NRSの0点をno pain、1-3点をmild、4-6点をmoderate、7-10点をsevereに分類した⁶⁾。

除外基準は、人口肛門造設者、中心静脈栄養療法施行者とした。除外基準に該当する63名を除く、173名を対象に調査を行った¹¹⁾。観察期間は、オピオイド導入から1週間とした。本研究は、昭和大学薬学部倫理委員会の承認を得た。

2. 調査項目

診療録よりオピオイド導入時の、年齢、性別、症状(胸水、腹水、浮腫)の有無、栄養摂取状態(固形食、流動食)、全身状態(Performance Status : PS)、がん種(消化器、呼吸器、婦人科、泌尿器)、疼痛強度(moderate, severe)、疼痛の性質(神経因性疼痛、骨転移痛)、緩和ケアチームを調査した。緩和ケアチームは、オピオイド導入時に直接チームが介入したものとした。オピオイド導入時の項目として、種類、剤形、初回経口モルヒネ換算量、および下剤の予防投与の有無(浸透圧性、刺激性)を調査した。初回モルヒネ換算量は、導入量を経口モルヒネ換算量として算出した。モルヒネ経口30 mgに等力価となるオピオイド換算量は、静脈内投与15 mg、直腸内投与20 mg、オキシコドン20 mgとした⁷⁾。また、血液検査所見として、WBC、Hb、Plt、Alb、Cr、Na、K、ALT、LDH、ALP、CRPを調査した。

3. エンドポイント

Chamberlainらの基準から1週間の排便回数が3回未満を重篤な便秘の発症とし、エンドポイントとした¹²⁾。

4. 統計解析

対象患者を重篤な便秘の発症群と非発症群に分けて単変量解析を行い、2群間の各因子の差を評価した。名義尺度の因子を、 χ^2 検定またはFischer直接確率法で検証した。連続変数の因子は、Student-t検定またはWelch-t検定により検証した。PSは、対象患者の分布からカットオフ値を決め(0-1, 2-4)、名義尺度として検証した。単変量解析は、多変量解析に用いる因子を絞りこむことを目的とするため、有意水準を $P<0.1$ で検定を行った。

重篤な便秘の発症に独立して寄与する因子と、その寄与度を多変量解析により算出した。従属変数を重篤な便秘の発症とし、単変量解析で有意差を認めた因子を独立変数として、ロジスティック回帰分析(Stepwise法)を行った。重篤な便秘の発症に独立して寄与する有意な因子($P<0.05$)を

抽出し、そのオッズ比を算出した。解析には統計ソフトSPSS 11.0Jを用いた。

結 果

患者背景をTable 1に示す。PSは0-1が39例(22.5%)、がん種は消化器系が70例(40.5%)、呼吸器系が48例(27.7%)、婦人科系が26例(15.0%)、泌尿器系が29例(16.8%)であった。疼痛強度は、moderate (4-6) が88例(50.9%)、severe (7-10) が72例(49.1%)であった。

導入時のオピオイドの種類は、モルヒネが78例(45.1%)、オキシコドンが95例(54.9%)であった。導入時の経口モルヒネ換算量は平均20.3 mgであり、下剤の予防投与は56例(32.4%)であった。重篤な便秘の発症は47例(27.2%)であった。

単変量解析の結果、PS、疼痛の程度、ALT、オピオイドの種類に有意差を認めた($P < 0.1$, Table 2-1, 2-2)。また、下剤の予防投与の有無は、2群間に有意差を認めなかった。

多変量解析の結果、PSが重篤な便秘の発症に独立して寄与する有意な因子として抽出された($P = 0.033$, Table 3)。オッズ比は、PS 0-1に対してPS 2-4で3.42であった。

考 察

本研究では、重篤な便秘の発症した患者は26.9%であった。オピオイドによる便秘は、ほぼ100%と報告されているが¹³⁾、下剤の投与によっても改善されない、臨床で問題となる重篤な便秘の発症頻度は詳細には検討されてこなかった。今回、重篤な便秘の発症を定量的に示すことができた。一般に、オピオイド投与中の患者から便秘の訴えがあった場合、早急に下剤が投与される。本研究の対象患者においても、訴えに応じて下剤が投与されていたが、重篤な便秘の発症を認めた。これは、オピオイド使用患者に対して、従来通りの画一的な予防投与と、訴えに対する逐次的な予防投与を行っても、十分に便秘をコントロールで

Table 1. Patients' characteristics (n=173).

Variables	n (%), mean±SD	Variables	n (%), mean±SD
Age, years (median, range)	68 (28-95)	Type of opioid	
Gender		Morphine	78 (45.1)
Male	92 (53.2)	Oxycodone	95 (54.9)
Female	81 (46.8)	Dosage form of opioid	
Complication		Quick-release	99 (57.2)
Pleural effusion	46 (26.0)	Sustained	26 (15.0)
Ascites	22 (12.7)	Suppository	20 (11.6)
Edema	33 (19.1)	Injection	28 (16.2)
Diet		Equivalent dose of oral morphine (mg)	
Solid food	137 (79.2)		20.3 ±12.1
Liquid food	36 (20.8)	Laxative for constipation	56 (32.4)
Performance status		Bulk producer	41 (23.7)
0	6 (3.5)	Enema	25 (14.5)
1	33 (19.1)	Laboratory data	
2	66 (38.2)	WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	7.8 ± 3.9
3	46 (26.6)	Hb (g/dL)	10.8 ± 2.2
4	22 (12.7)	Plt ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	26.7 ± 12.1
Types of neoplasm		Alb (g/dL)	3.2 ± 0.7
Digestive	70 (40.5)	Cr (mg/dL)	0.7 ± 0.4
Respiratory	48 (27.7)	Na (mEq/L)	136.8 ± 4.2
Urological	29 (16.8)	K (mEq/L)	4.3 ± 0.5
Gynecological	26 (15.0)	ALT (IU/L)	29.2 ± 33.0
Pain intensity*		LDH (IU/L)	435.6 ± 690.1
Moderate	88 (50.9)	ALP (IU/L)	545.1 ± 627.9
Severe	85 (49.1)	CRP (mg/dL)	5.1 ± 5.7
Mechanism of pain			
Neuropathic pain	98 (56.6)		
Bone pain	76 (43.9)		
Palliative team	105 (60.7)		

*Pain intensity : Assessment using NRS (Numerical rating scale).

Table 2-1. Univariate analysis of factors predicting constipation (n = 173).

Variables	Constipation	No constipation	P value
	n= 47	n= 126	
	n (%), mean \pm SD	n (%), mean \pm SD	
Age, years	67.7 \pm 12.0	65.7 \pm 13.3	0.351
Gender			0.998
Male	25 (53.2)	67 (53.2)	
Female	22 (46.8)	59 (46.8)	
Performance status			0.022*
0-1	5 (10.6)	34 (27.0)	
2-4	42 (89.4)	92 (73.0)	
Diet			0.742
Solid food	38 (80.9)	99 (78.6)	
Liquid food	9 (19.1)	27 (21.4)	
Complication			
Pleural effusion	10 (21.3)	36 (28.6)	0.334
Ascites	8 (17.0)	14 (11.1)	# 0.299
Edema	10 (21.3)	23 (18.3)	0.653
Types of neoplasm			0.738
Digestive	18 (38.3)	52 (41.3)	
Respiratory	6 (12.8)	23 (18.3)	
Urological	8 (17.0)	18 (14.3)	
Gynecological	15 (31.9)	33 (26.2)	
Pain intensity [#]			0.093*
Moderate	19 (40.4)	69 (54.8)	
Severe	28 (59.6)	57 (45.2)	
Mechanism of pain			
Neuropathic pain	27 (58.7)	70 (56.0)	0.752
Bone pain	24 (51.1)	51 (40.5)	0.211
Palliative team	26 (55.3)	79 (62.7)	0.377
Prevention of laxative	19 (40.4)	37 (29.4)	0.167
Type of opioid			0.099*
Morphine	26 (55.3)	52 (41.3)	
Oxycodone	21 (44.7)	74 (58.7)	
Dosage form of opioid			0.259
Oral	31 (66.0)	94 (74.6)	
Parenteral	16 (34.0)	32 (25.4)	
Equivalent dose of oral morphine (mg)	19.7 \pm 7.7	20.4 \pm 13.3	0.718

*P<0.1

[#]Pain intensity : Asessment using NRS (Numerical rating scale).

Table 2-2. Univariate analysis factor predicting constipation (n = 173).

Variables	Constipation	No constipation	P value
	n= 47	n= 126	
	mean \pm SD	mean \pm SD	
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	8.4 \pm 5.1	7.6 \pm 3.4	0.351
Hb (g/dL)	10.6 \pm 2.6	10.8 \pm 2.0	0.560
Plt ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	27.3 \pm 10.2	26.4 \pm 12.8	0.683
Alb (g/ dL)	3.1 \pm 0.7	3.3 \pm 0.6	0.211
Cr (mg/dL)	0.8 \pm 0.3	0.8 \pm 0.5	0.552
Na (mEq/L)	136.6 \pm 4.9	136.9 \pm 3.9	0.723
K (mEq/L)	4.4 \pm 0.6	4.3 \pm 0.5	0.573
ALT (IU/L)	22.1 \pm 16.7	31.9 \pm 36.9	0.024*
LDH (IU/L)	2.5 \pm 0.3	2.4 \pm 0.3	0.482
ALP (IU/L)	2.6 \pm 0.2	2.6 \pm 0.3	0.308
CRP (mg/dL)	5.5 \pm 6.6	4.9 \pm 5.3	0.518

*P<0.1

Table 3. Multivariate analysis of factors predicting constipation (n=173).

Variable	β	OR [#]	95% Confidence interval	P value
Performance status (0-1/2-4)	1.230	3.422	1.103-10.617	0.033**
ALT	-0.018	0.982	0.964-1.001	0.063*
Pain intensity (Moderate/Severe)	0.698	2.010	0.944-4.280	0.070*
Type of opioid (Morphine/Oxycodone)	-0.065	0.520	0.245-1.099	0.087*

OR: Odds Ratio=exp (β)

*P<0.1, **P<0.05

きていないことを示している。よって、患者のリスク分類と、リスクに応じた治療の再構築が必要と考える。

また、本研究ではオピオイド導入と同時に下剤を予防投与した例は32%であった。これは、便秘の訴えがあった時点で即時に下剤を投与するなどの対応がとられていたとしても、決して十分とは言えない。治療の妨げになる重篤な便秘が26.9%にも発症することが明らかとなった以上、薬剤師がオピオイド導入時の下剤の投与にもさらに積極的に介入することが必要だと考える。

本研究では、がん性疼痛に対するオピオイド使用に伴う重篤な便秘の発症に、PSが寄与することを明らかにした。一般に、PSが低下した患者では、活動量の低下に伴い、腸管蠕動運動も低下していると考えられている¹⁴⁾。そこで、医療者はPS低下患者に対しては、詳細な腸音の観察や即時の下剤追加など、より重点的な観察とケアを実施している。それにもかかわらず、重篤な便秘の発症とPSの関連が示唆された。これは、PSの低下による日常活動の低下に対し、オピオイドの腸管壁の μ_2 受容体を介した腸管蠕動運動の抑制が相乗的に働くことで、重篤な便秘を引き起こしたと考えられる。よって、PS低下患者では、従来の重点的な観察とケアに加えて、浣腸の追加投与などの更なる積極的な介入が必要である。PS低下患者においても、十分な除痛を得るために、必要な十分量のオピオイドを投与することが重要であり、投与量の制限から除痛の遅延を招くことがないように、積極的な介入を行うべきであると考ええる。

実際に、PSは臨床で日常的に簡便に測定され、様々な場面において全身状態の指標として汎用されている。PSは医療者の主観的な評価によって

測定されるが、複数のがん種において、抗がん剤の治療効果や予後に寄与することが報告されており¹⁵⁾、有用なマーカーであると考えられる。簡易的に得られるPSのみで、重篤な便秘を精度高く予想することができれば、大変有用である。

これまでに、オピオイドによる便秘が用量依存的だとする報告や⁷⁾、オキシコドンの消化管運動抑制作用がモルヒネと比較して軽度であるとの報告がある¹⁶⁾。しかし、本研究において、オピオイドの導入量(モルヒネ換算量)では、有意差を認めなかった。また、疼痛強度はオピオイドの使用量に直接反映すると考えられる。疼痛強度は、単変量解析で有意差を認めたが、多変量解析で有意差を認めなかった。さらに、オピオイドの種類も、単変量解析では有意差を認めたが、多変量解析では有意差を認めなかった。これは、臨床的なアウトカムである重篤な便秘の発症には、オピオイドによる消化管運動の抑制作用より、PSがより強く寄与することを示唆している。よって、導入に用いるオピオイドの種類や使用量に関わらず、重篤な便秘の発症予防には導入時のPSに応じた下剤のプランが必要と考える。

また、ALTも単変量解析のみではあるが、有意差を認めており、便秘非発症群でALTの上昇を認めた。ALTの上昇は、肝転移による肝実質細胞の破壊や、抗がん剤による薬物性肝障害などの影響など、複数の可能性が考えられるが、本研究でこれらの詳細な検討は行っておらず明らかにできなかった。ALTとオピオイドによる便秘の発症の直接の関連性についての報告はなく、今後の更なる検証が必要となるかもしれない。

便秘の持続は、患者に悪心・嘔吐や腹部膨満感などの不快感を与え、患者の治療意欲やQOLを著しく低下させる。がん性疼痛は様々な要素の苦

痛が絡んでおり、重篤な便秘によるQOLの低下が痛みの増強に関与したり、除痛効果を減弱させる可能性も考えられる。重篤な便秘の発症と、オピオイドの除痛効果との関連については、今回検討していない。重篤な便秘の発症が、オピオイドの十分な増量を障害し、除痛効果を妨げているとすれば、重篤な便秘を予防することで、除痛効果の向上にも貢献できるかもしれない。今後、オピオイド使用患者の重篤な便秘の発症が除痛効果の減弱に及ぼす影響を調査し、がん性疼痛管理の向上を目指していきたい。

文 献

- 1) 武田文和, トワイクロス先生のがん患者の症状マネジメント, 医学書院, 東京, 2008.
- 2) Vainio A, Auvinen A.: Prevalence of symptoms among patients with advanced cancer: an international collaborative study. Symptom Prevalence Group., J Pain Symptom Manage., 12 (1) , 3-10 (1996) .
- 3) Grond S, Zech D, Diefenbach C, et al.: Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service., Pain., 64, 107-14 (1996) .
- 4) Sebastiano Mercadante.: Management of cancer pain., Intern Emerg Med., Suppl 1:S31-5 (2010) .
- 5) 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., 74 (2) , 102-12 (2003) .
- 6) Quigley C.: The role of opioids in cancer pain., BMJ., 331, 825-9 (2005) .
- 7) 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会, がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2010年版, 東京, 金原出版株式会社, 2010.
- 8) Rosti G, Gatti A, Costantini A, et al.: Opioid-related bowel dysfunction: prevalence and identification of predictive factors in a large sample of Italian patients on chronic treatment., Eur Rev Med Pharmacol Sci., 14(12), 1045-50 (2010) .
- 9) Talley N, Jones M, Nuyts G, et al.: Risk factors for chronic constipation based on a general practice sample., Am J Gastroenterol., 98 (5) , 1107-11 (2003) .
- 10) Joanne D, Joy R, Sophy G, et al.: Constipation in cancer patients on morphine., Support Care Cancer, 16, 453-459 (2008) .
- 11) Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al.: Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness., N Engl J Med., 358 (22) , 2332-43 (2008) .
- 12) Chamberlain BH, Cross K, Winston JL, et al.: Methylnaltrexone treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness., J Pain Symptom Manage., 38 (5) , 683-90 (2009) .
- 13) McMillan SC, Williams FA.: Validity and reliability of the Constipation Assessment Scale., Cancer Nurs., 12 (3) , 183-8 (1989) .
- 14) Fallon MT, Hanks GW.: Morphine, constipation and performance status in advanced cancer patients., Palliat Med., 13 (2) , 159-60 (1999) .
- 15) Négrier S, Escudier B, Gomez F, et al.: Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Français d'Immunothérapie., Ann Oncol., 13 (9) , 1460-8 (2002) .
- 16) Nakamura A, Hasegawa M, Ito H, et al.: Distinct relations among plasma concentrations required for different pharmacological effects in oxycodone, morphine, and fentanyl., J Pain Palliat Care Pharmacother., 25 (4) , 318-34 (2011) .

Factors contributing to the onset of severe constipation caused by the administration of opioids for cancer pain

Yasuha Ogawa^{1,2)}, Tatsuya Kurihara³⁾, Mari Kogo¹⁾, Hitomi Higuchi⁴⁾
Mami Saito⁵⁾, Megumi Omura¹⁾, Masahiro Usuda^{1,2)}, Syunichi Shimizu³⁾,
Keiichirou Yoneyama⁶⁾ Jun-Ichiro Murayama^{1,2)} and Yuji Kiuchi⁷⁾

¹⁾ Department of Hospital Pharmaceutics, School of Pharmacy, Showa University

²⁾ Department of Pharmacy Services, Showa University hospital

³⁾ Division of Pathophysiology, Department of Pharmacology, Toxicology and therapeutics, School of Pharmacy, Showa University

⁴⁾ Division of Palliative Medicine, Department of Medicine, Showa University

⁵⁾ Department of Pharmacy, Nihon Medical University Hospital

⁶⁾ Health Service Center, Showa University

⁷⁾ Department of Pharmaceutical educations, School of Pharmacy, Showa University

Abstract

Background:

It is often difficult to alleviate the pain of cancer patients, and one reason for this is that an adequate amount of opioids cannot be administered because it causes constipation in patients - an adverse effect of opioids. Most patients who have taken potent opioids are believed to have constipation. In particular, severe constipation in patients with cancer pain, which may be caused by the administration of opioids as a laxative for preventive use or on an as-required basis, has been a serious problem. Since patient-specific factors are considered to contribute to the onset of severe constipation, the present retrospective cohort study was conducted to identify and examine these factors.

Methods:

Subjects were 173 patients with cancer pain to whom potent opioids had been administered. Their medical records were surveyed for related factors at the time of the introduction of opioids. The end-point was determined as the onset of severe constipation, and a multivariate analysis was conducted to examine the effects of the above-mentioned factors on this end-point.

Results:

According to the results of multivariate analysis, "performance status" (PS) was extracted as a significant, independent factor contributing to the onset of severe constipation ($P=0.033$). The odds ratio was 3.42 (PS 0-1 / PS 2-4).

Conclusion:

The results suggest that the risk of severe constipation can be assessed based on PS, prior to the administration of opioids.

Key words : cancer pain, opioids, constipation, performance status.

Received 9 May 2013 ; accepted 4 June 2013

