

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860479

研究課題名(和文)がん疼痛治療における非ステロイド性消炎鎮痛薬の中止に関する検討

研究課題名(英文)The withdrawal from Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in cancer pain patients

研究代表者

坂下 明大 (Sakashita, Akihiro)

神戸大学・医学研究科・非常勤講師

研究者番号：90514662

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：これまで、がん疼痛を持つオピオイド鎮痛薬とNSAIDsが併用投与されている患者においてNSAIDsの中止を日常臨床でどの程度実施しているかについては報告がなかった。本研究では、がん診療拠点病院の緩和ケアチームに勤務している専従医師に対して、がん疼痛に対してオピオイドと非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)が併用されている患者において、どの程度NSAIDsが中止されていることがあるのかについてインタビュー調査を行い、NSAIDsの中止基準について明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely prescribed for patients with cancer pain. In this study, we investigated an interview for hospital-based palliative care team physicians how they withdraw from NSAIDs that were combined with opioids for cancer pain. From these results, we determined it about withdrawal criteria of NSAIDs.

研究分野：緩和医療

キーワード：がん疼痛 非ステロイド性消炎鎮痛薬

1. 研究開始当初の背景

がん疼痛治療の成績向上を目指して作成された「WHO 方式がん疼痛治療法」を普及するために、「がんの痛みからの解放」の第1版が1986年に、第2版が1996年にWHO (世界保健機構) から出版された。この「WHO 方式がん疼痛治療法」はがん患者の痛みのコントロールの改善に非常に有用であることが、系統的文献レビューによって示されている (除痛率としては70~80%)。「WHO 方式がん疼痛治療法」は疼痛の重症度に合わせた除痛ラダーを基本にして鎮痛薬を推奨している。軽度の痛みに対しては、Step として非オピオイド鎮痛薬である非ステロイド性消炎鎮痛薬とアセトアミノフェンが推奨されており、Step、Step においても中等度から高度の痛みに対して、オピオイド鎮痛薬と非オピオイド鎮痛薬を併用することが推奨されている。

また、日本緩和医療学会の「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン」においても、非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない患者の痛みに対してオピオイドを開始する時には、非オピオイド鎮痛薬と併用することが推奨されている。この推奨に関連した報告としては、オピオイドを使用している患者に対して、非オピオイド鎮痛薬を上乗せして併用することによる鎮痛効果を比較した4件の無作為化比較試験があげられている。Björkman らによる、モルヒネ持続投与が行われている16例を対象に、ジクロフェナク坐剤50mg/日とプラセボの併用を比較した無作為化比較試験では、2日後の痛みのVASの改善率はジクロフェナク群でより高く、モルヒネ使用量もより少なくなった (96mg/日 83mg/日 vs 96mg/日 95mg/日,  $p=0.01$ ) とされている。Mercadante ら<sup>4)</sup>による無作為化比較試験では、がん患者156例を (解析対象は47例) 対象に、オピオイド単剤と ketorolac 60mg/日とオピオイドとの併用とを比較したところ、3週間後の痛みのNRSは両群で増加したが、ketorolac 併用群ではモルヒネの使用量がより少なかった。痛みには大きな差はなく、便秘は減ったが、胃部不快 (gastric discomfort) の頻度が上昇した。Stambaugh らによる無作為化比較試験では、オキシコドンとアセトアミノフェン投与中の骨転移痛を有するがん患者30例を対象に、イブプロフェン 600mg の上乗せ効果を比較したところ、平均疼痛強度はイブプロフェン群で低く (数値の記載なし,  $p<0.05$ )、オキシドコンの使用量も少なかった。Stockler らによる無作為化比較試験では、強オピオイドを使用しているがん患者30例を対象に、アセトアミノフェン 5,000mg/日とプラセボの併用を比較したところ、アセトアミノフェン群が痛みをより改善した [投与開始2日目と4日目の痛みのNRSの平均差は0.4 (95%信頼区間では0.1~0.8),  $p=0.03$ ]。以上の報告から、非オピオイド鎮痛薬で十分

な鎮痛効果が得られない患者の痛みに対してオピオイドを開始する時には、非オピオイド鎮痛薬を中止せずに併用することが推奨されている。

一方で、非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs) の長期投与は消化性潰瘍や心血管イベントを引き起こす可能性があり、漫然と投与を続けることは回避するべきである。しかしながら、現在までのがん疼痛に対してオピオイド鎮痛薬と NSAIDs を併用している患者で NSAIDs の中止が与える影響について検証した知見はない。

2. 研究の目的

本研究ではオピオイドと非ステロイド性消炎鎮痛薬を併用しているがん患者に対して、非ステロイド性鎮痛薬の投与を中止することができるのか明らかにするために前向きに検討する。本研究の目的は、がん疼痛に対してオピオイドと NSAIDs が併用投与されている患者において、1) 疼痛の増悪なく NSAIDs を中止できる患者の割合、2) 疼痛の増悪なく NSAIDs を中止できる患者の特徴を明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) 研究デザイン

横断研究 cross-sectional study、郵送法による自記式質問紙調査。

(2) 対象者

日本国内の緩和ケア病棟およびがん診療連携拠点病院で緩和ケアを担当する医師

(3) 適格基準

独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センターのホームページで検索される緩和ケア病棟 (平成26年9月1日時点で、325病院) の医師

独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センターのホームページで検索されるがん診療連携拠点病院 (平成26年9月1日時点で、409病院) の医師

本試験について文書で同意が得られた医師

(4) 除外基準

本試験について文書で同意が得られなかった医師

(5) 調査項目

背景: 年齢、性別、臨床経験年数、診療科、医療機関、がん患者の診療件数、がん疼痛治療の経験数

質問項目

(ア) 非オピオイド鎮痛薬を処方しているか

(イ) 非オピオイド鎮痛薬を選択する理

- 由
- (ウ) 非オピオイド鎮痛薬が無効でオピオイドを追加するときに、非オピオイドを中止するか
  - (エ) 非オピオイドにオピオイドを追加して良好な鎮痛が得られたときに、オピオイドの中止をすることができるか
  - (オ) NSAIDs とオピオイドを併用しているがん患者を対象として、同意を得た後に NSAIDs の中止を行う介入試験が実施される場合、参加する意思はあるか

#### (6) 実施方法

郵送法で全施設に対して葉書で一回督促を行う。

#### 4. 研究成果

(1) 平成 26 年度には、がん診療拠点病院の緩和ケアチームに勤務している専従医師に対して、がん疼痛に対してオピオイドと NSAIDs が併用されている患者において、どの程度 NSAIDs が中止されていることがあるのか、また、NSAIDs の中止を試みる理由、使用している NSAIDs の種類についてインタビューを行った。インタビューについては内容が飽和するまで行い、緩和ケアチームの専従医師 3 名に調査を施行した。使用されていた、NSAIDs としては、ナプロキセン、ロキソプロフェン、フルルピプロフェン、ジクロフェナク、セレコキシブ、エトドラクがあげられた。

(2) 平成 27 年度では、インタビューから得られた内容から質問項目を策定し、がん疼痛に対してオピオイドと NSAIDs が併用されている患者についての質問紙を作成した。質問紙については内的妥当性について検討を行った。質問紙の妥当性と信頼性については、2 施設の緩和ケアチームに所属する医師と、がん治療医師を対象として調査した。表面・内容的妥当性については、緩和ケアチームに従事する医師、がん治療医師と研究者によって確認された。

(3) 平成 28 年度では、さらに質問紙の妥当性を評価するために、がん診療拠点病院に勤務する緩和ケアチームに専従する医師、がん治療医に対して質問紙を配布し検証を行った。NSAIDs の中止理由としては、疼痛の軽減、副作用の出現、有害事象の予防、長期投与、薬物相互作用、などが項目としてあげられた。有害事象としては、胃腸障害、腎機能障害、肝機能障害、血小板減少、心血管系障害、アスピリン不耐症があげられた。また、高齢者に対しての使用については中止される傾向が強かった。化学療法併用時には、腎機能障害を予防する目的に NSAIDs が中止されていることが分かった。また、疼痛が軽減し症

状が安定している場合には、NSAIDs の中止を試みていることが多かった。

本研究の結果から、日常臨床においての NSAIDs の使用方法が明らかとなり、前向き観察研究をする上での基礎的資料になると考えられる。また、今後さらに調査を行うことで、臨床現場における NSAIDs の中止基準について明確に提示できる可能性が示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 0 件)  
投稿中につき 0 件

[学会発表](計 件)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者  
坂下 明大 (Sakashita, Akihiro)  
神戸大学・医学研究科・非常勤講師  
研究者番号：90514662

(2) 研究分担者 ( )

研究者番号：

(3) 連携研究者 ( )

研究者番号：

(4)研究協力者 ( )