

[原著論文]

トラマドール / アセトアミノフェン誘発嘔気・嘔吐における
予防対策の有用性と関連因子

芳野 知栄 河添 仁 井門 敬子

田中 亮裕 田中 守 荒木 博陽

愛媛大学医学部附属病院薬剤部

(2015年4月6日受理)

【要旨】 弱オピオイドであるトラマドール塩酸塩 / アセトアミノフェン配合錠 (以下, TRAM/APAP) は, 嘔気・嘔吐を起こしやすく, 疼痛コントロールの障害となることが懸念される. オピオイドの嘔気・嘔吐に対しては, 必要に応じて制吐薬の投与が推奨されているが, 予防投与の有用性を示す根拠はない. そこで, 愛媛大学医学部附属病院で TRAM/APAP が新規導入された入院患者 (80 名) における, 制吐薬予防投与の有用性および嘔気・嘔吐発現リスク因子について評価した. 制吐薬予防投与の有無による TRAM/APAP 誘発嘔気・嘔吐に有意な差はみられなかった ($p = 0.968$, $p = 0.816$). 嘔気・嘔吐発現のリスク因子を検討した結果, 胃腸障害が嘔気発現のリスク因子であることが明らかとなった ($p = 0.042$). 胃腸障害のある患者には制吐薬の予防投与が有用である可能性が示唆された.

キーワード: トラマドール塩酸塩 / アセトアミノフェン配合錠, 嘔気, 嘔吐, 制吐薬, 予防投与

緒 言

トラマドール塩酸塩 / アセトアミノフェン配合錠 (以下, TRAM/APAP) は, 非がん性慢性疼痛および抜歯後疼痛に対する治療薬として広く使用されるようになってきた. 弱オピオイドである TRAM/APAP は, 他のオピオイドと同様に嘔気・嘔吐が出現しやすく, 41.4% に嘔気が, 26.2% に嘔吐が発現したとの報告がある¹⁾. オピオイドによる嘔気・嘔吐には必要に応じて制吐薬の投与が推奨されているが, 制吐薬予防投与の有用性を示す根拠はないとされている²⁾. しかしながら, オピオイドによる嘔気・嘔吐は投与初期や増量時に生じやすいことが知られており²⁾, それに伴う投与継続の障害が疼痛コントロールに影響を及ぼすことや, QOL の低下につながるものが懸念される. これまで, がん患者におけるオピオイド導入時の嘔気・嘔吐に関して検討した報告はある^{3, 4)} もの, がん患者以外の患者を対象とした検討は行われていない.

そこで本研究では, 愛媛大学医学部附属病院 (以下, 当院) において TRAM/APAP 新規導入患者における制吐薬予防投与の実施率や, 嘔気・嘔吐発現の実態を調査し, 制吐薬予防投与の有用性や嘔気・嘔吐発現に影響を及ぼす因子について検討した.

方 法

1. 調査対象および調査方法

2011年7月～2013年3月の1年9カ月間のうち, 当院で TRAM/APAP が新規導入された入院患者を対象とした. なお, 各症例とも, TRAM/APAP 新規導入前後7日間を調査期間とした.

TRAM/APAP 導入が頓服処方であった患者, TRAM/APAP 導入前7日以内に手術・化学療法または放射線療法施行のあった患者, TRAM/APAP 導入前7日以内に嘔気・嘔吐や制吐薬使用のあった患者は除外した. また, 調査期間中に除外基準に該当, または投薬状況や副作用発現状況が確認できなくなった患者については, その時点で除外対象とした.

なお, 本研究は, 愛媛大学医学部附属病院の倫理委員会の承認 (承認番号 1402006) を得て行った.

2. 調査項目

年齢, 性別, 併用薬, 手術・化学療法・放射線療法の有無, 喫煙歴, 飲酒歴, TRAM/APAP や制吐薬の使用状況, 嘔気・嘔吐の発現状況について, 電子カルテによる後方視的調査を行った.

3. 制吐薬予防投与の定義および嘔気・嘔吐発現の継続的变化

TRAM/APAP 投与と同時にまたは投与前日より, 制吐薬が定時使用されているものとした. また, 制吐薬予防投与が嘔気・嘔吐発現に及ぼす継続的影響を検討するため, カプランマイヤー法を用いて評価した.

4. 統計処理

データ解析は、Mac 統計解析 (Ver.2.0) (株式会社エスミ) を用いて行った。嘔気・嘔吐の発現率の解析には χ^2 検定を用い、リスク因子については、オッズ比、95% 信頼区間を単変量解析で算出した。 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

結 果

1. 患者背景

患者背景について表 1 に示す。対象患者は 80 名 (男性 34 名 / 女性 46 名, 年齢中央値 62.0 歳) であり, 25 例ががん性疼痛に, 55 例が非がん性疼痛に対して使用されていた。TRAM/APAP 導入時に制吐薬予防投与が行われていた患者は 46 名 (57.5%) であった。予防投与されていた薬剤の内訳としては, メトクロプラミドが 21 名, プロクロルペラジンが 13 名, ドンペリドンが 10 名, ジフェンヒドラミンとデキサメタゾンがおのおの 1 名であった。

2. 嘔気・嘔吐の発現

嘔気が発現した患者は 19 名であり, 制吐薬予防投与群で 23.9% (11/46 名), 非投与群で 23.5% (8/34 名) と, 両群間で有意差はみられなかった ($p = 0.968$)。また, 嘔吐が発現した患者は 9 名で, 制吐薬予防投与群で 13.0% (6/46 名), 非投与群で 8.8% (3/34 名) であり, 両群間で有意差はみられなかった ($p = 0.816$)。

嘔気・嘔吐の発現率を継続的に観察したところ, 両群においてほぼ重なり合った推移を示した (図 1)。

制吐薬予防投与が行われた患者のうち, 嘔気が発現したのは, メトクロプラミドで 21 名中 5 名, プロクロルペラジンで 13 名中 3 名, ドンペリドンで 10 名中 3 名であった。また, 嘔吐が発現したのは, メトクロプラミドで 21 名中 5 名, プロクロルペラジンで 13 名中 1 名であった。

3. リスク因子

嘔気・嘔吐のリスク因子について単変量解析を行った結

果, 特に嘔気のリスク因子として, 制酸薬や胃粘膜保護薬といった消化管疾患治療薬が併用されている胃腸障害患者において有意 (Odds 比 3.560, $p = 0.042$) な発現率の増加が認められた (図 2)。

4. 嘔気・嘔吐後の服薬継続率

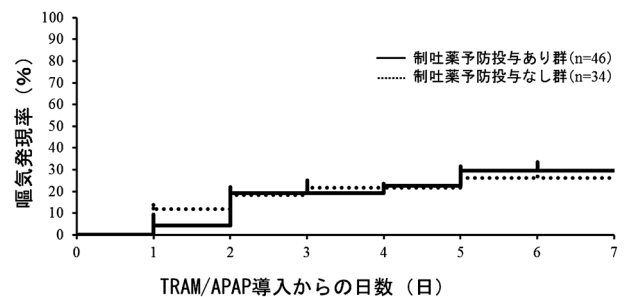
表 2 に示すように, 嘔気・嘔吐発現後も高い服薬継続率を示した。嘔気後も投与量の変更なく投与が継続された患者のうち, 制吐薬予防投与あり群において 2 名, 予防投与なし群において 3 名に追加制吐薬投与があった。また, 予防投与なし群のうち 1 名は, 追加制吐薬の投与があったにもかかわらず, 嘔気後 TRAM/APAP の投与は中止となった。

嘔吐後も投与量の変更なく投与が継続された患者のうち, 制吐薬予防投与あり群において, 1 名に追加制吐薬投与があった。

考 察

本研究において, 弱オピオイドである TRAM/APAP 新規導入患者における制吐薬予防投与の有無による嘔気・嘔吐の発現状況に差はみられなかった。また, 制吐薬の違い

(A) 嘔気発現への影響



(B) 嘔吐発現への影響

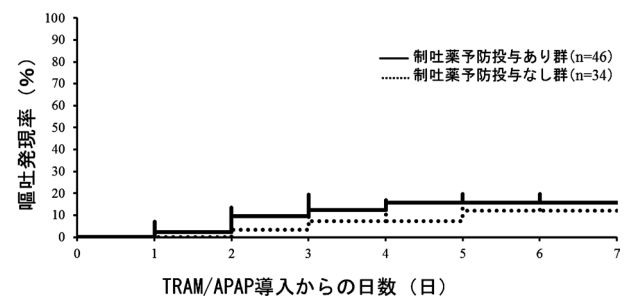
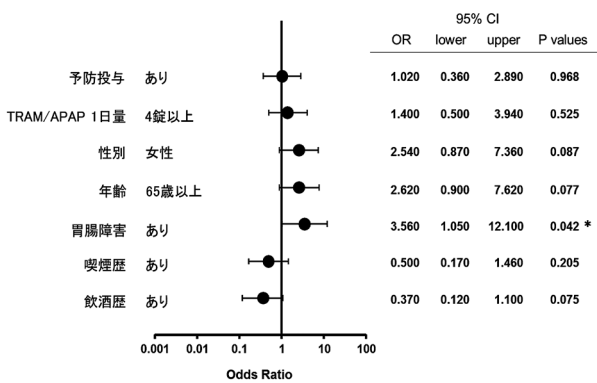


図 1 制吐薬予防投与の有無による嘔気・嘔吐発現への影響 (Log-rank 検定). (A) $p = 0.972$ (vs. 予防投与なし群). (B) $p = 0.544$ (vs. 予防投与なし群).

表 1 患者背景

n = 80	
性別 [男性 / 女性]	34/46 名 (42.5/57.5%)
年齢 [中央値 (範囲)]	62.0 歳 (15 ~ 88)
がん性疼痛 / 非がん性疼痛	25 例 / 55 例
TRAM/APAP 導入時の 1 日投与量	
1 錠	14 名 (17.5%)
2 錠	17 名 (21.3%)
3 錠	19 名 (23.8%)
4 錠	30 名 (37.5%)
制吐薬予防投与 (有 / 無)	
	46/34 名 (57.5/42.5%)
制吐薬予防投与の内訳	
メトクロプラミド	21 名 (45.7%)
プロクロルペラジン	13 名 (28.3%)
ドンペリドン	10 名 (21.7%)
ジフェンヒドラミン	1 名 (2.2%)
デキサメタゾン	1 名 (2.2%)

(A) 嘔気 の リ ス ク 因 子



(B) 嘔吐 の リ ス ク 因 子

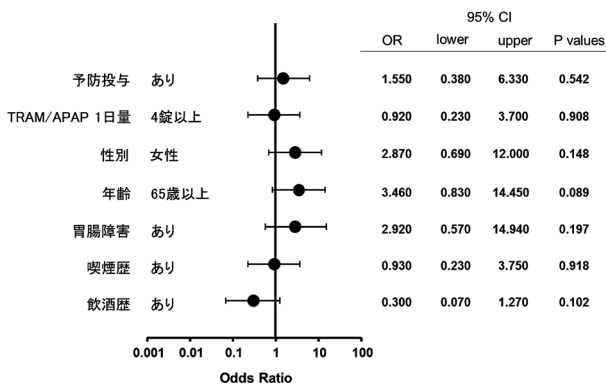


図2 嘔気・嘔吐のリスク因子 (単変量解析). TRAM/APAP 1日量:嘔気時・嘔吐時のものを,嘔気・嘔吐のなかった患者に関しては最終投与量を示す.胃腸障害あり:消化管疾患における治療薬(プロトンポンプ阻害薬,ヒスタミン受容体拮抗薬,粘膜防御因子増強薬)の併用のある患者.

表2 嘔気・嘔吐発現後の服薬継続率

(A) 嘔気後の継続率		n = 19
継続	14名 (73.7%)	
減量継続	3名 (15.8%)	
中止	2名 (10.5%)	

(B) 嘔吐後の継続率		n = 9
継続	6名 (66.7%)	
減量継続	1名 (11.1%)	
中止	2名 (22.2%)	

による嘔気・嘔吐の発現状況にも,差はみられなかった.半数以上の患者に制吐薬予防投与が実施されていたにもかかわらず,TRAM/APAP開始に伴う制吐薬予防投与は必ずしも嘔気・嘔吐のリスク軽減につながるものではないということを示唆する結果となった.この結果は,がん患者を対象としたオピオイド投与時の予防投与の有用性についての検討³⁾において,制吐薬予防投与は嘔気・嘔吐のリスクを明らかに軽減するものではなかったという報告と同様

の結果であった.がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン²⁾では,オピオイドの嘔気・嘔吐に対しては必要に応じて制吐薬の投与が推奨されているが,制吐薬予防投与の有用性を示す根拠はないとしている.したがって,不要な制吐薬の使用は避けるべきとも考えられるが,統一した見解はない.

嘔気・嘔吐のリスク因子について検討した結果,胃腸障害のある患者が嘔気発現のリスク因子であることが明らかとなった.そのほか,女性,高齢者,非喫煙者,非飲酒者において有意差はないものの,嘔気・嘔吐が発現しやすい傾向がみられた.消化管疾患における治療薬(プロトンポンプ阻害薬,ヒスタミン受容体拮抗薬,粘膜防御因子増強薬)の併用のある患者について,本研究では,胃腸障害ありと定義した.胃腸障害のある患者においてリスクが高かった要因として,まず薬物間の相互作用の可能性が考えられるが,これらの薬剤についてはTRAM/APAPとの相互作用の報告はない¹⁾.したがって,胃酸過多や消化管粘膜へのダメージなどが,嘔気・嘔吐の誘因となった可能性があると考えられる.

本研究において,臨床試験の報告¹⁾より嘔気・嘔吐の発現率が少ないのは,少量で投与が行われていた患者や漸増法が用いられていた患者も含まれていることが一因と思われる.一方,本研究において嘔気・嘔吐後もTRAM/APAPの服用継続率が高かったことから,嘔気・嘔吐のgradeが高くなかった可能性がある.また,イベント発生後の制吐薬使用で対応できた可能性,オピオイドによる嘔気・嘔吐は投与初期に発現しやすいことが知られていることから,自然経過で耐性が得られた可能性も考えられた.

本研究はカルテを用いた後方視的調査であるため,どのような患者に制吐薬予防投与が行われていたか,また少量での投与がなされていたかといった検討や,嘔気・嘔吐のgrade評価は行われていない.今後はこれらも,検討課題であると考ええる.

以上の結果から,TRAM/APAP新規導入患者における制吐薬予防投与は,必ずしも嘔気・嘔吐のリスク軽減につながるものではないと考えられた.また,リスク因子について検討した結果,胃腸障害が嘔気・嘔吐の因子になることが明らかとなった.したがって,胃腸障害のある患者は,必要に応じて薬学的管理を行うとともに,予防投与の必要性について医師と意見交換を行っていく必要があることが示唆された.薬剤師として得られた結果をもとに,積極的に処方提案を行うことができると考える.

利益相反(COI): 本研究は,開示すべきCOI関係にある企業等をもたない.

文 献

- 1) ヤンセンファーマ(株). トラムセット®医薬品インタビューフォーム, 2012.
- 2) 特定非営利活動法人 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, 金原出版, 東京, 2010.
- 3) Ishihara M, Ikesue H, Matsunaga H, et al. A multi-institutional study analyzing effect of prophylactic medication for prevention of opioid-induced gastrointestinal dysfunction. *Clin. J. Pain* 2012; 28: 373-381.
- 4) 有吉貴美代, 北原隆志, 龍 恵美, 他. 徐放性オキシコドン導入時の嘔気・嘔吐における患者リスク因子に関する検討. *医療薬学* 2013; 39: 134-139.

Effect of Prophylactic Antiemetics for Nausea and Vomiting in Patients Receiving Tramadol Hydrochloride/Acetaminophen

Chie YOSHINO, Hitoshi KAWAZOE, Keiko IDO, Akihiro TANAKA, Mamoru TANAKA, and Hiroaki ARAKI

Department of Pharmacy, Ehime University Hospital,
Shitsukawa, Toon 791-0295, Japan

Abstract: Tramadol Hydrochloride/Acetaminophen (TRAM/APAP) is a weak analgesic opioid that can cause nausea and vomiting and also hinder pain control. Although antiemetics are recommended for the control of nausea and vomiting induced by opioids, there is as yet no evidence of the usefulness of prophylactic antiemetics. This study examined the effectiveness of prophylactic antiemetics and risk factors for nausea and vomiting in inpatients who were receiving TRAM/APAP for the first time. Among the 80 patients studied, there were no significant differences observed between those taking and not taking prophylactic antiemetics in nausea and vomiting ($p = 0.968$ and $p = 0.816$, respectively). Risk analyses for nausea and vomiting revealed that gastric dysfunction was a risk factor for nausea ($p = 0.042$). This result suggests that prophylactic antiemetics are effective for gastric dysfunction patients.

Key words: tramadol hydrochloride/acetaminophen, nausea, vomiting, antiemetics, prophylactics