

[原著論文]

軽度から中等度がん性疼痛患者のトラマドールの疼痛コントロールに影響する要因解析

田中 美穂^{*1} 岸本 大裕^{*2} 長安 真穂^{*1} 酒井 繁彰^{*2}
 田中 嘉一^{*2} 中島 由紀^{*1} 杉浦 宗敏^{*1} 濱田 潤^{*2}

^{*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

(2016年4月6日受理)

【要旨】 WHO 除痛ラダー第2段階の治療薬トラマドール塩酸塩カプセル (TRM) が、がん患者の疼痛コントロールに影響を与える要因を解析した。2011年3月～2015年2月に千葉県済生会習志野病院に入院した際にがん性疼痛コントロールを目的に TRM の投与が開始された患者 76 名を対象とし、基本患者背景 (性別、年齢、入院日数、原発がん種など) および疼痛治療に関する患者背景 (TRM の投与量、レスキュー薬の使用の有無、鎮痛薬の併用の有無、オピオイドスイッチングの有無など) を調査した。TRM による疼痛コントロールと患者背景の関連性をロジスティック回帰分析で解析したところ、オピオイドスイッチング有 ($p < 0.01$)、レスキュー薬使用有 ($p = 0.01$)、定時量 200 mg 以上 ($p = 0.05$) が有意な関連要因であった。TRM の適正使用にはオピオイドスイッチングのタイミングを適切に判断する必要がある、その判断のためには、レスキュー薬の使用や TRM の用量調節が重要であることが示唆された。

キーワード：トラマドール、疼痛コントロール、オピオイドスイッチング、ロジスティック回帰分析

緒言

がん性疼痛はがん治療において、患者の Quality of Life (QOL) を低下させる大きな要因となっている。WHO 方式がん疼痛治療法では痛みの強さに応じた鎮痛薬の選択および段階的な使用を示した「3段階除痛ラダー」に基づいた薬物療法が示され¹⁾、がん治療の早期から苦痛を訴える患者に対して苦痛を和らげる治療が導入されるようになった²⁾。

第2段階の軽度から中等度の痛みには弱オピオイド鎮痛薬の使用が推奨されているが¹⁾、国内では、第2段階で使用できる鎮痛薬は古くから使用されてきたコデインリン酸塩のみであった。しかし、コデインリン酸塩は、医療現場ではがん性疼痛治療に対して積極的に使用されておらず、疼痛が増強した際には、第1段階の非オピオイド鎮痛薬から第3段階の強オピオイド鎮痛薬であるオキシコドン塩酸塩錠などに直接スイッチングするケースが多く認められてきた³⁾。2010年より国内で市販が開始されたトラマドール塩酸塩カプセル (TRM) は、種々の疼痛治療に使用が可能な弱オピオイド鎮痛薬である。コデインリン酸塩と同様に、第2段階の治療薬とされ、軽度から中等度のがん性疼痛のコントロールに使用する。TRM は、がん

性疼痛治療における新たな薬剤の選択肢となり、患者の希望や状態に合わせた薬物療法実現の可能性が拡大した。

しかし、第2段階の薬剤の位置づけについては否定的な研究もあり、第1段階から直接、第3段階の薬剤にスイッチングするほうが疼痛コントロールを行いやすいとの意見もある⁴⁾。特に、国内では、トラマドールを軽度から中等度のがん性疼痛を有する患者に使用した際の有用性について検討した報告は少ない。そこで本研究では、第2段階の治療薬として、TRM が軽度から中等度のがん性疼痛を有する患者の疼痛コントロールに有意な変動があった要因を抽出し、疼痛コントロールへの影響を解析することを目的とした。

方法

1. 調査期間

2011年3月から2015年2月の4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際に、がん性疼痛コントロールを目的に TRM の投与が開始された患者を解析対象とした。なお、以下の除外基準にあてはまる患者は、解析対象から除いた。

〈除外基準〉

- ① TRM 使用中に麻薬拮抗性鎮痛薬が併用されていた患者
- ② TRM の定時量投与が5日間未満で退院した患者

3. 疼痛コントロール評価

TRM 定時量を投与時に、①レスキュー薬の使用量が1日投与量の50%以上使用された日が複数日ある患者、②医師により疼痛コントロール不良と判断されオピオイドスイッチングされた患者、のいずれかの条件を満たした患者を「疼痛コントロール不良」とし、それ以外の患者を「疼痛コントロール良好」とした。

4. 患者背景の収集

基本患者背景は、性別、年齢、臨床検査値 (eGFR, AST, ALT)、骨転移の有無、化学療法施行中の有無、入院日数、および原発がん種とし、疼痛治療に関する患者背景は、TRM の初期投与量、定時量、定時量投与日数、レスキュー薬の使用の有無、鎮痛薬の併用の有無、便秘対策薬の併用の有無、制吐薬の併用の有無、およびオピオイドスイッチングの有無とし、それぞれ電子カルテよりレトロスペクティブに調査した。主な調査項目の定義について表1に示した。

5. 疼痛コントロールと関連する要因解析

解析対象患者を疼痛コントロール良好群と不良群に分類し、患者背景をそれぞれ比較した。統計解析は、マンホイットニーのU検定、コ克蘭・アーミテージ検定およびFisherの直接確率法で行った。p値が0.4以下の要因について、疼痛コントロールとの関連性をロジスティック回帰分析で解析した。有意水準は0.05未満とした。

6. 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の承認(2015年6月5日)を得て実施した。なお、患者個人が特定できないように、収集したデータの扱いには倫理的な配慮を行った。

結 果

1. 解析対象患者の抽出

調査期間中、千葉県済生会習志野病院に入院した際の

ん性疼痛コントロールを目的に、TRMの投与が開始された患者は98名であった。除外基準をもとに解析対象患者を抽出したところ、76名が対象となった(図1)。その内訳は、TRM定時量投与期間が5日間以上であった患者が62名、TRM定時量投与期間が5日間未満であったが、オピオイドスイッチングされていた(がん性疼痛治療が継続されていた)患者が14名であった。

2. 解析対象患者の疼痛コントロール評価

解析対象となった76名の患者を、疼痛コントロール評価方法をもとに2群に分類した。疼痛コントロール良好群は54名、疼痛コントロール不良群は22名であった。

3. 疼痛コントロール良好群と不良群間の患者背景の比較

基本患者背景および疼痛治療に関する患者背景について、2群間の比較をそれぞれ表2、表3に示した。基本患者背景は、性別、年齢、腎機能 (eGFR)、肝機能 (AST, ALT)、骨転移有、化学療法施行中、入院日数、原発がん種の各項目において、2群間で有意な差は認められなかった。疼痛治療に関する患者背景は、オピオイドスイッチング有 ($p < 0.01$)、レスキュー薬使用有 ($p = 0.01$)、TRM定時量 ($p = 0.04$) の3項目について2群間で有意な差が認められたが、その他のTRM増量有、TRM初期投与量、鎮痛薬(定時)併用有などの項目については、有意な差は認められなかった。

4. 疼痛コントロールと関連する要因解析

各患者背景の両群の比較から、p値0.4以下の要因についてロジスティック回帰分析を行った解析結果を図2に示した。オピオイドスイッチング有 ($p < 0.01$, リスク比18.42)、レスキュー薬使用有 ($p = 0.01$, リスク比4.69)、定時量200mg以上 ($p = 0.05$, リスク比3.05)が疼痛コントロールに有意に関連する要因であった。

考 察

トラマドールは弱オピオイド鎮痛薬であり、中等度から

表1 主な調査項目の定義

調査項目	調査方法・定義
検査値	TRM投与開始直前のAST, ALT, S-Crの値とした。eGFRはS-Crの値と入院後の身長・体重からDubois式で補正した体表面積より換算した。
骨転移の有無	カルテの記載より調査した。
化学療法施行中	TRM投与中に抗がん剤を使用していた場合とした。抗ホルモン薬は含まない。
TRM定時量	退院・TRM中止・オピオイドスイッチング直前に使用していたTRMの1日投与量とした。
レスキュー薬の使用	TRM定時量を使用していた期間にレスキュー薬としてオピオイド鎮痛薬を1度でも使用していた場合とした。
オピオイドスイッチング	WHO除痛ラダーに基づいて第1段階または第3段階の薬剤に変更した場合とした。
鎮痛薬(定時)の併用	TRMを投与中に定時投与で鎮痛薬*を併用していた場合とした。
鎮痛薬(頓用)の併用	TRMを投与中に頓服で鎮痛薬*を併用していた場合とした。
便秘対策薬の併用	TRMを投与中に定時使用・頓用にかかわらず、便秘対策薬を使用していた場合とした。
制吐薬の併用	TRMを投与中に定時使用・頓用にかかわらず、制吐薬を使用していた場合とした。

*鎮痛薬とは、WHO除痛ラダー第1段階に分類される非オピオイド性鎮痛薬を示す。

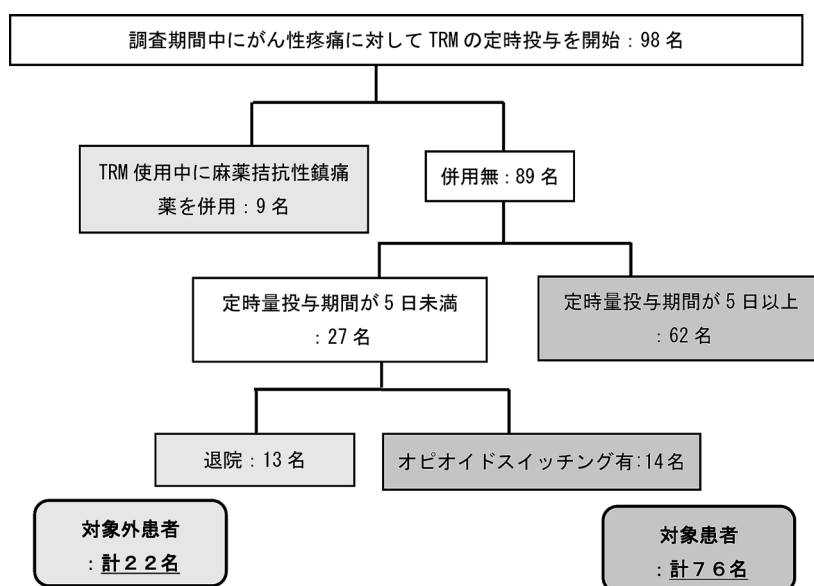


図 1 解析対象とした患者の抽出.

表 2 基本患者背景

	疼痛コントロール 良好群 (n = 54)	疼痛コントロール 不良群 (n = 22)	p 値
性別 (男性 / 女性)	40/14	17/5	1.00
年齢 ^{*1}	70.7 ± 12.2	71.2 ± 11.1	0.82
eGFR (ml/min) ^{*1 *2}	69.7 ± 29.2	58.2 ± 28.6	0.22
AST ^{*1 *3 *4}	41.6 ± 34.4	45.0 ± 32.6	0.52
ALT ^{*1 *5 *6}	35.0 ± 36.3	28.9 ± 25.6	0.76
骨転移有	22	9	1.00
化学療法施行中	13	3	0.37
入院日数 ^{*1}	36.1 ± 25.1	34.4 ± 24.8	0.89
原発がん種			0.41
泌尿器がん	23	7	
消化器がん	20	9	
肺がん	7	5	
血液がん	3	1	
卵巣がん	1	0	

^{*1} 平均 ± SD.

^{*2} 入院後の患者の身長・体重より Dubois 式で体表面積補正後, eGFR を計算.

^{*3} 基準値 13 ~ 33 IU/L.

^{*4} 2 例データ欠損有.

^{*5} 基準値 8 ~ 42 IU/L.

^{*6} 3 例データ欠損有.

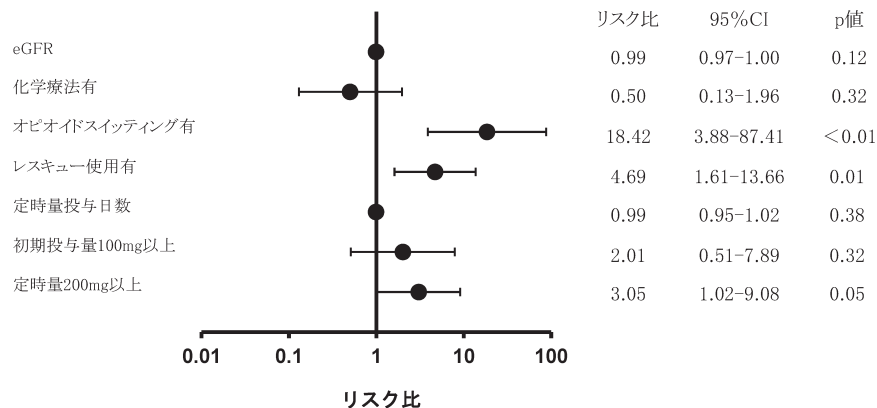
強度の痛みがある患者において強オピオイド鎮痛薬に痛みの軽減が認められた患者では、非オピオイド鎮痛薬に変更することが望ましいとされる¹⁾。今回の解析では、オピオイドスイッチングの定義を「WHO 除痛ラダーに基づいて第 1 段階または第 3 段階の薬剤に変更した場合」としたが、オピオイドスイッチング有 ($p < 0.01$, リスク比 18.42) は疼痛コントロール不良と有意な要因であった。第 1 段階の薬剤に変更した患者も散見され、TRM は第 2 段階の薬剤として、いずれのケースに対する投与も認められた。しかし、今回の疼痛コントロール評価条件では、リスク比 18.42 と解析されており、疼痛コントロール不良に

対して有意な変動があった要因の中でオピオイドスイッチング有が非常に強い関連性のある要因と考えられた。

また、今回の解析では、レスキュー薬使用有の定義を「TRM 定時量投与時に 1 度でも使用した場合」としたが、レスキュー薬使用有 ($p = 0.01$, リスク比 4.69) は、疼痛コントロール不良と有意な要因であった。このことから、レスキュー薬の使用は、使用回数にかかわらず TRM による疼痛コントロールの改善に十分寄与しない可能性が示唆された。レスキュー薬について ESMO のガイドライン⁵⁾では、1 日量の 10 ~ 15% 量の投与を行い、1 日 4 回以上レスキュー薬を使用する場合には定期投与量を調整するこ

表3 疼痛治療に関する患者背景

	疼痛コントロール 良好群 (n = 54)	疼痛コントロール 不良群 (n = 22)	p 値
オピオイドスイッチング有	19	20	< 0.01
レスキュー薬使用有	11	12	0.01
TRM 増量有	16	9	0.42
TRM 定時量投与日数* ¹ (日)	17.4 ± 17.3	13.5 ± 18.6	0.40
TRM 初期投与量			0.16
25 mg	2	0	
50 mg	8	3	
75 mg	3	0	
100 mg	40	17	
200 mg	1	2	
TRM 定時量			0.04
25 mg	1	0	
50 mg	6	2	
75 mg	3	0	
100 mg	33	11	
150 mg	1	0	
200 mg	10	7	
300 mg	0	2	
鎮痛薬* ² (定時) 併用有	30	15	0.44
鎮痛薬* ² (頓用) 併用有	7	4	0.72
便秘対策薬併用有	33	11	0.45
制吐剤併用有	17	5	0.58

*¹ 平均 ± SD.*² 鎮痛薬とは、WHO 除痛ラダー第1段階に分類される薬剤 (NSAIDs・アセトアミノフェン) を表す。

疼痛コントロール不良群: 1、良好群: 0とした。

図2 疼痛コントロールとその要因解析結果.

とを推奨している。今回の結果は、ESMOのガイドラインで推奨するレスキュー薬の使用による疼痛コントロールと矛盾する結果と考えられた。疼痛コントロール不良と判断され、レスキュー薬の使用回数が1日1~2回でもオピオイドスイッチングされた患者が認められ、ガイドラインに基づいたレスキュー薬の使用がなされていない可能性も考えられた。その理由としては、TRMは通常1日4回の頻回投与が必要な製剤であり、レスキュー薬として追加

投与することよりも、TRM定時量の増量やオピオイドスイッチングを行うほうが疼痛コントロールを行いやすいとする医師の判断があったと推察される。今回の疼痛コントロール評価条件ではリスク比4.69と解析されており、疼痛コントロール不良に対して有意な変動があった要因の中で、レスキュー薬使用有が強い関連性をもつ要因と考えられる。しかし、医師の判断による影響を考慮すると、強オピオイド鎮痛薬と同様に、速放性と徐放性の製剤を組み合

わせて使用した場合のさらなる検討が必要と考えられた。

一方、TRMの投与量については、添付文書に「TRMの1日の定時投与量が300mgで鎮痛効果が不十分となった場合、本剤の投与を中止し、モルヒネ等の強オピオイド鎮痛剤への変更を考慮すること」と記載されている⁶⁾。これまでも、1日投与量が約300mgでがん性疼痛が軽減したとの報告⁷⁾や、300～600mgの範囲の投与量でがん性疼痛を軽減し、低用量のモルヒネと同程度の薬効があるとの報告⁸⁾がある。今回の解析では、TRM定時量200mg以上の投与は疼痛コントロール不良と有意な要因であった($p = 0.05$, リスク比3.05)。このことは、添付文書に則して増量を行うと、200mgを超えた定時量ではTRMによる疼痛コントロールが困難となり、TRM定時量を300mgまで増量する前に強オピオイド鎮痛薬へのオピオイドスイッチングが行われているものと考えられた。つまり、十分な疼痛コントロールのために要するTRM定時量が200mg以上となる患者においては、その患者が有するがん性疼痛は軽度から中等度ではなく、中等度から高度である可能性が考えられた。TRMの服薬期間に影響を与える因子の検討を行った研究において、TRMは重症度や疼痛強度が低い場合に、低用量で長期の疼痛コントロールが得られると考えられるが、定時量を増量しても疼痛コントロールが得られない場合は、早期に強オピオイド鎮痛薬へのスイッチングの必要があるとの報告もある⁹⁾。今回の結果より、TRM定時量が200mg以上必要となる場合は、TRMから強オピオイド鎮痛薬へのスイッチングを検討することが必要となる可能性が示唆された。

トラマドールは、モルヒネやオキシコドンなど強オピオイド鎮痛薬と比較して副作用が少ないとの報告がある^{10, 11)}。モルヒネとトラマドールを対象としたランダム化二重盲検並行群間比較試験では、便秘の副作用はモルヒネ群76.6% (36/47) に対して、トラマドール群58.3% (28/48) であった。今回の調査では、「便秘対策薬併用有」の患者が57.9% (44/76) であり、二重盲検試験の結果と矛盾していなかった。しかし、中等度がん性疼痛患者に対するトラマドールと少量オキシコドンの比較試験では、トラマドール群では便秘が6.6% (1/15)、オキシコドン群では便秘が25.0% (4/14) であり、今回の調査結果より副作用の発現率は低かった。今回の調査では、TRM投与前後に便秘対策薬を投与する患者を便秘対策薬併用有として解析したため、実際のTRMの副作用としての便秘の有無については確認できなかった。しかし、実際に便秘の副作用を発現する患者は、今回の「便秘対策薬併用有」の人数より少ない可能性があると考えられた。

TRMは、 μ オピオイド受容体作動薬としての作用だけではなく、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用があることから、疼痛の下行性抑制系の賦活化も鎮痛

作用に関与していると考えられている。そのためTRMは、内臓痛や骨転移による侵害受容性疼痛だけではなく、がんの神経浸潤などによる神経障害性疼痛に対しても鎮痛効果を発揮する¹²⁾。今回の研究では、骨転移の有無によるTRMの影響は認められなかった。また、神経障害性疼痛については、レトロスペクティブな調査であったため、神経障害性疼痛の存在を明確に確認することができなかった。疼痛の性状からみたTRMの鎮痛効果を確認していくことは、第2段階の薬剤としての評価をするうえで重要と考えられ、このような検討は今後の課題と考える。

本研究の限界として、疼痛コントロールの評価がNRSなどの疼痛スケールを利用したものではない点が挙げられる。今回のレトロスペクティブな調査では、調査期間が4年間であったことから、疼痛スケールの使用の有無や欠落が認められる患者が散見された。2014年以降の新規患者ではほぼ疼痛スケールによる評価が実施されており、再度データを収集して検討したいと考えている。その際に、TRMの製剤特性を加味した検討が重要である。本邦では、経口トラマドールの製剤は2014年11月までは1日4回服用の速放性カプセルのみの販売であり、服用回数の多さやカプセル剤の飲みにくさから服薬コンプライアンスを低下させていた可能性があった。また、強オピオイド鎮痛薬であるオキシコドン、フェンタニルと異なり、速放性と徐放性の製剤を組み合わせた疼痛治療ができないことも、今回の結果に影響した可能性が考えられた。モルヒネでは、速放性製剤と徐放性製剤をそれぞれ定期投与した際の鎮痛効果および副作用が同等であるとの系統的レビューが報告されている¹³⁾。今後、TRMの速放性と徐放性の製剤を組み合わせ使用した際、またはそれぞれの製剤を単独で使用した際の、同様な評価を実施する必要があると考えられた。

今回の解析では、治療に伴い痛みの軽減が認められ、NSAIDsなど第1段階の非オピオイド性鎮痛薬に変更された患者も一部みられた。既存のガイドラインでは、オピオイドスイッチングは先行オピオイドの副作用のためにさらなる増量が困難な場合や、鎮痛効果が不十分な場合に行う、とされている¹⁾。近年のがん治療の進歩の一端と考えられるが、使用可能な鎮痛薬が増えてきており、特に第2段階の鎮痛薬の評価は重要と考えられ、今回の解析により得られたオピオイドスイッチング有 ($p < 0.01$)、レスキュー薬使用有 ($p = 0.01$)、定時量200mg以上 ($p = 0.05$) の要因が疼痛コントロール不良と有意な関連要因であったことから、これらの要因がオピオイドスイッチングのタイミングや薬剤選択などの指標となる可能性があると考えられた。

利益相反 (COI) : なし。

文 献

- 1) 世界保健機関編, 武田文和訳. がんの痛みからの解放. 金原出版, 東京, 1987.
- 2) Azevedo LFK, Kimura M, Jacobsen TM. The WHO analgesic ladder for cancer pain control, twenty years of use. How much pain relief does one get from using it? Support. Care Cancer 2006; 14: 1086-1093.
- 3) 藤原豊博. WHO 方式がん疼痛治療法, 3 段階除痛ラダーの第 2 段階に位置づけられるオピオイド鎮痛薬トラマドール塩酸塩カプセル (トラマール[®]カプセル) の基礎と臨床. 薬理と治療 2011; 39: 131-162.
- 4) Marco M, Emanuela S, Caterina M, et al. A validation study of the WHO analgesic ladder: A two-step vs three-step strategy. Support. Care Cancer 2005; 13: 888-894.
- 5) Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines, 2012.
- 6) 日本新薬株式会社. トラマール[®]カプセル添付文書, 2015 年 7 月改訂.
- 7) Leppert W. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. Pharmacol. Rep. 2009; 61: 978-992.
- 8) Stefan G, Lukas R, Thomas M, et al. High-dose tramadol in comparison to low-dose morphine for cancer pain relief. J. Pain Symptom. Manage. 1999; 18: 174-179.
- 9) 八木貴彦, 坪井久美, 川口千香, 他. トラマドール経口剤の使用実態調査—服薬期間に影響を与える因子の検討—. 浜松医療セ学誌 2014; 8: 49-52.
- 10) 倉橋基尚, 梶山 徹, 塚本泰彦, 他. 中等度がん疼痛に対する経口トラマドールと少量オキシコドンの比較試験. 医療薬 2014; 40: 625-631.
- 11) 平賀一陽, 大熊誠太郎, 浅野弘明, 他. 癌性疼痛を対象とした弱オピオイド鎮痛薬 NS-315 (トラマドール塩酸塩の第Ⅲ相臨床試験—モルヒネを対照としたランダム化二重盲検並行群間比較試験—. 臨床薬 2010; 26: 569-584.
- 12) Leppert W and Luczak J. The role of tramadol in cancer pain treatment—A review. Support. Care Cancer 2005 Jan; 13 (1): 5-17.
- 13) Klepstad P, Kaasa S, and Borchgrevink PC. Starting Step III opioids for moderate to severe pain in cancer patients: Dose titration. A systematic review. Palliat. Med. 2011; 25: 424-430.

Analysis of Factors That Influence Pain Control by Tramadol in Cancer Patients with Slight to Moderate Pain

Miho TANAKA^{*1}, Tayu KISHIMOTO^{*2}, Maho NAGAYASU^{*1},
Shigeaki SAKAI^{*2}, Yoshikazu TANAKA^{*2}, Yuki NAKAJIMA^{*1},
Munetoshi SUGIURA^{*1}, and Jun HAMADA^{*2}

^{*1} Department of Drug Safe 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: We analyzed factors influencing pain management in cancer patients taking tramadol hydrochloride capsules (TRM) as the second step of the WHO analgesic ladder for pain relief. In 76 patients placed on TRM for the management of cancer pain following admission to Chibaken Saiseikai Narashino Hospital between March 2011 and February 2015, we investigated basic patient background features (gender, age, length of inpatient stay, primary cancer, etc.) and treatment-related factors (TRM dosage, with/without use of rescue medication, with/without combined use of analgesics, with/without opioid switching, etc.). Logistic regression analysis for the possible associations between TRM pain management factors and patient background features revealed “with opioid switching” ($p < 0.01$), “with use of rescue medication” ($p = 0.01$), and “a defined daily dose ≥ 200 mg” ($p = 0.05$) to be significantly associated factors. For the proper use of TRM, it is necessary to determine the optimal timing of opioid switching, in which appropriate use of rescue medication and TRM dosage adjustment may play a vital part.

Key words: tramadol, pain control, opioid switching, logistic regression analysis