

慢性疼痛性疾患に対するトラムセット®配合錠 の治療効果および副作用に関する研究

なが み はる ひこ
長 見 晴 彦

キーワード：慢性疼痛，トラムセット®配合錠，漸増法，嘔吐予防

要 旨

慢性疼痛は治療に難渋することが多く心理的要因，社会的要因などが複雑に病態形成に関与している。今回，2016年6月から2017年7月までに初診来院した腰椎，膝痛，肩痛疾患患者312例中既存のNSAIDsなどの治療にて軽快しない難治性慢性疼痛患者53例に対しトラムセット®配合錠を投与しその有効性，副作用について検討した。投与法はトラムセットを眠前1/2錠から開始し以後漸次増加させ最大1日6錠まで投与する漸増法を採用し16週間観察し，観察期間中にVisual Analogue Scale (VAS)にて疼痛評価し副作用発現率も検討した。結果は対象患者はすべて治療開始後16週間まで継続治療可能であった。疼痛について腰痛VASは89.7mmから51.1mmと有意に改善し，下肢痛VASは60.3mmから53.4mm，膝関節痛は78.7mmから61.1mm，肩関節痛は69.3mmから57.4mmへと有意に改善した。また罹病期間，年齢に関係なく本剤は有効であり，約90%の症例において除痛効果が有効であった。副作用の発現は53例のうち12例(22.6%)に認めたがいずれも軽度であった。

はじめに

慢性疼痛は治療に難渋することが多く，その理由として慢性疼痛は中枢神経系や末梢神経系における疼痛抑制の可塑的变化や心理的要因，社会的要因などが病態形成に関与し病態が複雑である点が挙げられる¹⁾。慢性疼痛の治療方針は鎮痛剤投薬，リハビリテーション，ブロック注射などの併

用療法が一般的であるが，効果不十分な症例も多い。本邦においては慢性疼痛治療薬としてトラムセット®配合錠 (TRAMCET® Combination Tablets) が2011年7月から使用可能となり変形性膝関節症や腰痛症に対する本剤の有効性が報告されているが²⁾，実際の有効性は報告によって異なる。そこで今回，難治性慢性疼痛性疾患の有症例に本剤を投与し，その有効性，副作用について検討したので文献的考察を加えて報告する。

Haruhiko NAGAMI

長見クリニック

連絡先：〒699-1311 雲南市木次町里方633-1

長見クリニック

表1 患者背景

患者背景 (53例/312例:17.0%)

項目	層別内容	症例数	構成比(%)
性別	男	28	52.8
	女	25	47.2
年齢別	20~30歳	3	5.7
	44~49歳	6	11.3
	50~64歳	6	11.3
	65~74歳	7	13.2
	75歳以上	31	58.5
区分	外来	53	100.0
診断	変形性膝関節症	9	17.0
	骨粗鬆症に伴う腰痛症	30	56.6
	腰部椎間板ヘルニア	6	11.3
	腰部脊椎管狭窄症	5	9.4
	両肩関節周囲炎	3	5.7
罹病期間	3カ月未満	2	3.8
	3カ月~1年未満	5	9.4
	1年~3年未満	6	11.3
	3年~5年未満	8	15.1
	5年以上	32	60.4
重症度	軽症	2	3.8
	中等症	23	43.4
	重症	28	52.8
合併症	なし	6	11.3
	あり	47	88.7
使用薬剤	循環器疾患 40例 脳血管疾患 8例 肝疾患 2例 胃腸疾患 12例 呼吸器疾患 2例 泌尿器疾患 10例 NSAIDs、pregabalin(リリカ)、筋弛緩薬		

I 対象および方法

2016年6月から2017年7月までの一年間に初診来院した腰椎，膝痛，肩痛疾患患者312例のうち既存のNSAIDsなどの治療にて改善しない53例(17.0%)に対してトラムセット®配合錠を投与した。患者背景は表1に示す。年齢：29~78歳(平均68.9歳)男性28例，女性25例，罹病期間は2ヶ月~20年(平均8.3年)，体重は平均62.6kg，BMIは平均24.3kg/m²で疼痛の程度は中等症から重症例を多く認めた。また本検討において精神疾患患者，抗凝固薬，抗血小板薬，SSRI，SNRI投与患者は除外し本検討開始前の治療内容(NSAIDs等の内服，理学療法，ブロック注射)は不問とした。今回の治療のプロトコルを図1

トラムセット配合錠の投与方法

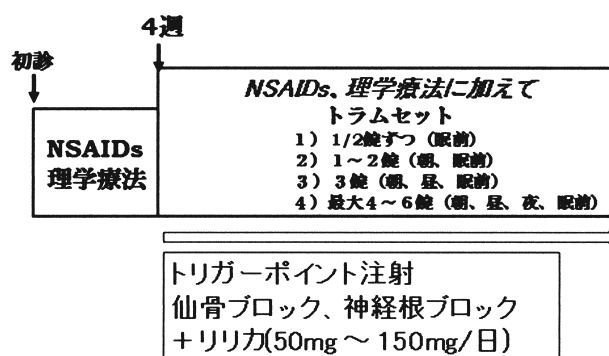


図1 今回の検討におけるトラムセット配合錠の投与方法及び治療プロトコル

に示す。即ち従来のNSAIDs+理学療法治療において疼痛が残る症例に初診後4週目よりトラムセット®を眠前1/2錠から開始し以後漸次増加

投与し最大1日6錠まで投与し16週間観察した。またトラムセット®配合錠の嘔吐予防のため適宜メトクロプラミド(プリンペラン®)やドンペリドン(ナウゼリン®)を予防投与し観察期間中2週ごとに有効性、副作用発現をチェックした。治療開始前と治療開始後16週後でVASにて疼痛を評価し比較検討した。また副作用の発現率とその内容を検討した。

II 結 果

対象患者はすべて治療開始後16週間まで継続治療が可能であった。疼痛について1)腰痛VASは89.7mmから51.1mmと有意に改善し($P=0.028$), 2)下肢痛VASは60.3mmから53.4mm($P=0.036$), 3)膝関節痛は78.7mmから61.1mm($P=0.045$), 4)肩関節痛は69.3mmから57.4mmへと改善した($P=0.049$)。罹病期間別検討では2年以上の症例($n=46$)では著明改善8例(17.1%), 改善16例(34.8%), 改善なしが6例(13.0%)であったのに対し, 2年未満の症例($n=7$)では著明改善4例(57.1%), 改善2例(28.6%), 改善なし1例(14.3%)であった。年齢別検討では65歳未満症例($n=13$)は著明改善8例(17.1%), 改善18例(45.0%), 改善なしが4例(10.0%)であったのに対し65歳以上症例($n=40$)では著明改善4例(30.8%), 改善6例(46.2%)であり改善なしが1例(7.7%)であった。全体の有用度は極めて有効16例(30.2%), 有効25例(47.2%), やや有効7例(13.2%), 無効例(9.4%)であり約90%の症例において有効であった。

一方、副作用は53例中12例(22.6%)に認め、内訳は嘔吐6例(11.3%), 便秘2例(3.8%), 傾眠2例(3.8%), 皮膚掻痒感2例(3.8%)であり浮腫や乏尿は認めなかった。また副作用発現

トラムセットの副作用(N=53)

嘔気・嘔吐	(6/53:11.3%)
便秘	(2/53:3.8%)
眠気	(2/53:3.8%)
皮膚そう痒	(2/53:3.8%)
その他(胃痛など)	(0%)

図2 今回のトラムセット配合錠投与時の16週間までの副作用発現頻度

時期は悪心が全例治療開始後2日以内、嘔吐は1例が2週間以内、皮膚掻痒感は2日以内、傾眠は全例が2日以内であったが全53例とも本剤を中止せず継続投与可能であった。(図2)

III 考 察

本剤は世界保健機関、米国疼痛学会によって慢性疼痛管理に有効とされ、薬効はトラマドール塩酸塩はオピオイド受容体に作用しノルアドレナリンやセロトニンのシナプトゾームへの取り込みを抑制し、アセトアミノフェンは疼痛閾値上昇による鎮痛作用を有する薬剤であり、動物実験では両剤は相乗的に作用することが示唆され、国内臨床試験²⁾においても慢性疼痛患者に対する本剤の有効率は72.9%であり、腰痛症に伴う慢性疼痛を有する患者への本剤の有効性は明らかである。一方、海外でもChoi³⁾らに変形性膝関節症に対して、Ko⁴⁾らが糖尿病性神経痛に対して本剤の有効性を報告している。しかしながら本剤投与時に様々な副作用が強いとの印象が処方医に強く、慢性運動器疼痛疾患において本邦ではあまり処方されていないのが現状である。そこで本剤の臨床的効果を確認するために自験患者において有効性、副作用

について検討した。結果は器質的慢性的疼痛患者53症例に対し本剤投与により罹病期間、患者年齢に関係なく有効性を認め、全体で約90%の症例において有効であった上に、患者の疼痛緩和に伴い歩行機能障害、社会生活障害も改善しQOLの向上も認められた。今回の53例が既に何らかの治療を受けている事を考慮すれば今回の結果は良好であり、本剤は慢性運動器疼痛患者に対する有効な治療薬であると考えられた。しかしながら本剤は初期から一日4錠投与すれば制吐剤を使用しても副作用が強い。そこで今回、副作用予防のためのトラムセット®配合錠の漸増投与法を採択し投与初期は1/2錠から開始し副作用の発現を観察しながら漸次増量したため53例とも制吐剤は不要であった。Choi³⁾らは変形性膝関節症患者に対するトラムセット®配合錠の漸増法および非漸増法の無作為化二重盲検追加療法試験において中止率が非漸増法群(1日3錠投与)で26.2%であったのに対して漸増法群(1~3日目に1錠, 4~7日目に2錠, 8日目以降3錠投与)では10.5%と漸増法における有意な中止率の減少を報告し副作用発現も非漸増法群と比較して漸増法群では有意に低率であったと報告している。一方、安田ら⁵⁾は慢性腰痛疾患患者に対して非漸増法によるトラムセット®配合錠投与を行い有意な改善効果を認め

たが、制吐剤を併用しても比較的高頻度に悪心、嘔吐等の副作用を認め悪心が半数に、嘔吐が約1/3の患者に発現し全体の副作用発現率は79.2%であったと報告している。今回の自験例では初期投与量を1/2錠とし徐々に増量する事により副作用発現頻度を大きく減少させ本剤の継続投与が可能であった点を強調したい。添付文書における副作用発現の割合は81.1%と記載され投与中止例は全例が女性、6例中5例が喫煙者であり、性別や喫煙が副作用発現に関わっている可能性も推測されているが漸増法は副作用防止のための有効な投与方法であった。

今回の検討ではトラムセット®配合錠は他の内服薬などの治療にて疼痛コントロールが困難であった器質的疾患を有する慢性疼痛患者に対しても非常に有効であり、適正症例に対しては使用する意義は十分にあり、さらに副作用の発現予防のため初期投与量を1/2錠もしくは1錠から開始し治療開始時初期投与量を工夫し漸増法を行えば十分な治療効果が得られると考えられた。さらに以前著者⁶⁾は慢性腰痛患者に対するNSAIDs+pregabalinの臨床的有用性を報告したが重症運動器疾患患者例ではNSAIDs+pregabalin+トラムセット®配合錠がさらに有効になると現時点で考えている。

文 献

- 1) American Pain Society. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and chronic cancer pain. 2nd Edition. Clin Pharma 1990.9 601-612
- 2) 松下 隆. 変形性膝関節症または腰痛症に伴う慢性疼痛を有する患者に対するトラムセット塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠の第Ⅲ相臨床試験—プラセボを対象としたランダム化治療中止二重盲検群間比較試験. 臨床整

形外科 2011. 46 : 825-835

- 3) Choi CB et al. A 2-week, multicenter, randomized, double-blinded, double-dummy, add-on study of the effects of titration on tolerability of tramadol/acetaminophen combination tablet in Korean adults with knee osteoarthritis pain. Clin Ther 2007. 29: 1381-1389

- 4) Ko SH et al. Comparison of the efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination therapy and gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Diabet Med* 2010. 27: 1033-1040
- 5) 安田宏之 他. 腰痛疾患を有する慢性腰痛, 慢性下肢痛に対するトラムセット配合錠の治療効果および副作用に関する前向き研究. *新薬と臨床* 2012. 61: 68-73
- 6) Nagami H. Efficacy of combination therapy with pregabalin in addition to NSAIDs in the treatment of chronic low-back pain. *Shimane Journal of Medical Science* 2012. 28: 59-68.