

Tramadol in the Treatment of Neuropathic Cancer Pain A Double-Blind, Placebo-Controlled Study

Daniel Arbaiza, et. al.

Clin Drug Invest 2007;27(1);75-83

<背景>

がん患者のうち、おおよそ 30~50%の患者が診断時にがん性疼痛を経験し、75~95%の患者が終末期に疼痛を経験する。がんに起因する神経障害性疼痛は、化学療法関連ニューロパチー、腫瘍関連性神経叢障害、放射線治療後神経叢障害も含まれる。

トラマドールは μ 受容体に作用する弱オピオイド鎮痛薬で、ノルアドレナリン再取り込み阻害・セロトニン再取り込み阻害作用を有する。慢性的がん性疼痛や非がん性疼痛にも使用されている。

<目的>

臨床研究では、トラマドールの神経障害性疼痛での使用調査が行われてきたが、有効性を示すのはメタアナリシスやシステマティックレビューであったことや、がんに関連する神経障害性疼痛での既存の研究はない。

今回の研究では、がんに関連する神経障害性疼痛に対する鎮痛薬としての、トラマドール使用の有用性と安全性を検討し、QOL への影響を示唆することを目的とした。

<方法・対象>

包含基準 がんと診断された 18 歳~60 歳までの成人

がんもしくはがん治療にともなう神経障害性疼痛が、中等度から高度に存在し、

本研究開始 3 ヶ月以上前から疼痛のある患者

⇒疼痛は反射低下、知覚低下、異常感覚、アロディニアを有する障害された神経領域の焼けるような・電気の走るような疼痛と表現される

除外基準

疼痛の適切な表現のできない患者

主に体性痛、内臓痛、自律神経性疼痛のある患者

手術・放射線治療・化学治療・ホルモン療法の予定のある患者

三環系抗うつ薬・トラマドール・他オピオイド使用中の患者

本研究開始前から使用している抗てんかん薬の投与量を 30 日以内に変更した患者
呼吸不全・COPD・頭蓋内圧上昇・オピオイド鎮痛薬/アルコール/その他薬剤中毒患者
精神疾患既往のある患者

研究デザインと治療

本研究は 2002 年、ペルーの国立がんセンターの神経腫瘍学において施行された。

本研究は Prospective であり、マッチング、ランダム化、ダブルブラインド、プラセボコントロールとした。

*包含基準を満たす 36 名を 2 グループ 18 名ずつに分け、疼痛臨床症状の近似したものをペアとし、ランダムにコンピューターで 2 グループを割付

*信頼度水準 95%、統計学的検出力 80%

*トラマドールとプラセボは、10ml ボトルの内服液とした(groupA/B 二重盲検法)

トラマドール濃度 2.5mg/滴

トラマドール初期量 1mg/kg 6 時間毎

*抗てんかん薬は継続し、疼痛軽減に応じて減量、毎日記録を行う

*レスキュー paracetamol (アセトアミノフェン) 500mg/日? 6 錠まで

*初回(ベースライン)、15 日目(2 回目評価)、30 日目(3 回目評価)、45 日目(4 回目評価)

2 回目評価時に、疼痛が耐えうるまで 50%以上軽減した患者は、同量の薬剤を継続した
同レベルで持続する疼痛や耐え難い疼痛がある場合、1.5mg/kg まで増量

<評価>

7つのパラメーター

疼痛強度：NRS 0~10(疼痛なし~耐え難い痛み) / 持続期間も測定

カルノフスキースケール(QOL 評価スケール)：10~100(瀕死~不満なし)

身体機能：睡眠、食欲、ADL(疼痛発現前)

Zung(ツァン)自己評価式抑うつ尺度

Beck 不安項目表

神経生理学的評価：SEPs(体性感覚誘発電位) 感覚機能の評価

研究開始前より使用中の抗てんかん薬の減量：

抗てんかん薬の 1 日投与量(mg)をスケールで評価

5→初期投与量 100%継続、4→初期と比較し 25%まで減量、3→50%まで減量、

……0→抗てんかん薬中止

①~③：初回、15 日目、30 日目、45 日目評価

④~⑥：初回、45 日目評価

副作用：強さと薬剤関連性の評価

強さ(mild / moderate / severe / grave)：severe or grave 本研究から脱落

薬剤関連性(certain / probable / possible / non-evaluable 評価不能 / unrelated)

<分析>

①② : Mann-Whitney U 検定

①③④⑤⑥副作用の変化 : χ^2 検定

疼痛強度とカルノフスキースケールの初回からの変化で、多変量解析を施行

<結果>

Table I : 36名(22名女性、14名男性 ; 平均年齢 50 歳)、

トラマドール投与(18名)、プラセボ投与(18名) 両群の患者背景に有意差なし

疼痛持続期間 90~240日(平均 127日)

初回時 疼痛タイプ 61%の患者→灼熱痛、電気様疼痛、

感覚低下、異常感覚、アロディニアの身体所見あり

20名固形癌、16名リンパ腫か白血病

Table II : 腫瘍関連神経叢障害、術後疼痛症候群、化学療法に伴う神経障害、

腫瘍圧迫末梢神経障害、帯状疱疹後疼痛

36名:2回か3回目評価まで、11名:4回目評価前で脱落、8名:疼痛消失で脱落

3名:トラマドール投与群で副作用のため脱落

<有効性>

*疼痛強度 : Figure.1

疼痛の強さはトラマドール群で 51%低下>プラセボ 39%

4回評価終了群の比較で有意差あり(P<0.001)

*抗てんかん薬の減量 : トラマドール群は抗てんかん薬の有意な減量あり

>プラセボ群減量なし (P<0.05)

*カルノフスキースケール : Figure.2

トラマドール群の平均上昇点数 10.16>プラセボ群 6.95

4回評価終了群の比較で有意差あり(P<0.001)

*日常生活の活動性 : TableIII

重篤な ADL の制限

トラマドール群で有意に低下(15日目、30日目、45日目)(P<0.05)

*睡眠の質の変化 : tableIV

睡眠障害がトラマドール群で有意に低下(45日目)(P<0.05)

*食欲の変化 : 両群で食欲は低下(有意差なし)、プラセボ群大多数が 45日目に低下

*Zung(ツァン)自己評価式抑うつ尺度、Beck 不安項目表、神経生理学的評価：
両群に有意差なし

<安全性>

副作用：Table V

トラマドール群の 67%の患者に副作用あり>プラセボ群 22%

トラマドール群中、副作用のある患者では

*3名重篤な副作用(嘔気・嘔吐)あり→研究から脱落、入院の必要なし、投与中止で軽快

*その他患者は中等度(mild&moderate)症状あり→脱落なし、管理可能

(嘔気・傾眠・便秘・口渇・全身倦怠感・めまい・疲労感・手の発汗)

トラマドールとの関連する副作用

probable：嘔気・嘔吐・便秘・口渇

possible：全身倦怠感・疲労感・手の発汗

<考察>

トラマドールは強オピオイドと比較し、呼吸抑制や耐性・身体依存を起こしづらく、慢性痛患者での長期使用からみても乱用の可能性も低いため、安全性が高いと考えられる。

本研究で、トラマドールが神経障害性疼痛に対する疼痛強度やカノルフスキースコア、抗てんかん薬減量、QOL、食欲や睡眠に効果があったように、既知の研究において、糖尿病性神経障害・他の病態のニューロパチー、PHN、幻肢痛でも本研究に近似した結果が存在する。

抑うつ指標等に変化はみられなかったことは、トラマドールが気分や神経生理学的状態に作用するよりも、直接的な鎮痛作用が強いからと考えられるが、裏付ける知見はまだ存在しない。

投与方法としては、50mg/日から開始し、3～7日毎に 50～100mg/日ずつ調整し、最大投与量 400mg/日(75歳以上は 300mg/日)とし、4週間以上継続投与後の効果判定が推奨される。医療経済学的には、NNT(治療必要数)はトラマドールは 3.8 とされ、カルバマゼピンやアミトリプチンと同等か、ガバペンチンより優れているとされている。

<コメント>

トラマドール内服薬が日本でもがん性疼痛への使用承認が下りたことから、今後がん性疼痛やがんに伴う神経障害性疼痛のある患者の開始使用薬剤のひとつとして選択肢が広がると考えられる。オピオイド μ 受容体に作用する薬剤であることから、嘔気・便秘・傾眠等の副作用に注意し、モノアミン増強作用もあり MAO 阻害剤との併用禁忌や三環系抗うつ薬や SSRI 等との併用にも注意が必要である。

神経障害性疼痛に関しては継続的に経過をみる必要があると思われる。