前立腺針生検における塩酸トラマドールの経口投与による疼痛緩和の二重盲検ランダム化試験による検討

能見　勇人[1]，東　　治人[1]，瀬川　直樹[1,2]
稲元　輝生[1]，高原　　健[1]，小村　和正[1]
小山　耕平[1]，右梅　貴信[1]，勝岡　洋治[1]
[1]大阪医科大学泌尿生殖・発達医学講座泌尿器科学教室，[2]上牧かねはらクリニック泌尿器科

ANALGESIC EFFECT OF ORAL TRAMADOL ON TRANSRECTAL ULTRASOUND-GUIDED NEEDLE BIOPSY OF THE PROSTATE IN A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND STUDY

Hayahito Nomi[1], Haruhito Azuma[1], Naoki Segawa[1,2],
Teruo Inamoto[1], Kiyoshi Takahara[1], Kazumasa Komura[1],
Kohei Koyama[1], Takanobu Ubai[1] and Yoji Katsuoka[1]
[1]*The Department of Urology, Osaka Medical College*
[2]*The Department of Urology, Kanmaki-Kanehara Clinic*

A total of 121 Japanese patients scheduled for prostate biopsy were randomly and double-blindly assigned to be given a single oral dose of 100 mg Tramadol mixed with 20 ml of sugar syrup or placebo, 30 minutes before the procedure. Pain severity was measured by verbal rating scale (VRS) and visual analog scales (VAS). We also analyzed cardio-respiratory parameters and complications. Of 121 patients, 117 replied validly to VRS and VAS ; and 91 of 117 patients replied to the cohort questionnaire for analysis of the late disorder, patient's impression, prolonged pain and past history of hemorrhoid treatment. Tramadol showed no significant effect on pain severity indicated by VRS and VAS, and no change in cardio-respiratory parameters. Furthermore, 70 patients without a history of hemorrhoid treatment, showed no significant analgesic benefits of Tramadol during the biopsy. In total, 3 patients had side effects of vomiting (CTCAE : grade 1)[6], which subsided spontaneously. The oral administration of a single dose of 100 mg Tramadol 30 minutes before a transrectal needle biopsy of the prostate was safe, but was not effective to calm down the pain severity.

(Hinyokika Kiyo **57** : 425-428, 2011)

Key words : Tramadol, Prostate, Needle, Biopsy, Analgesia

緒　　言

2006年度版前立腺診療ガイドラインでは，前立腺癌の検出法として，経直腸前立腺生検と経会陰生検のいずれが有利であるかは優位性を判定するエビデンスは得られていないとされている．経直腸式生検は経会陰式生検に比べ，仙骨麻酔や会陰部の広い局所麻酔を必要としないことから，麻酔薬の副作用の危険が少ないことなど検査が簡便であることがメリットであるとされている[1]．また，経直腸前立腺針生検における疼痛緩和法に関しては，無麻酔で生検可能とされていたが，強い疼痛を伴う場合も認められるため局所麻酔の施行が推奨されている[1]．当院では，その簡便性を重視して前立腺針生検は経直腸超音波ガイド下に経直腸的に麻酔なしで外来（日帰り）にて施行してきた．

塩酸トラマドールは弱オピオイドであり，1977年にドイツで開発されたコデインの合成アナログであり，オピオイド受容体に対する拮抗作用とセロトニンの取り込み傷害との両方の作用により除痛効果を発揮するとされている薬剤であり[2,3]，術後の疼痛管理や癌性疼痛に関しては本邦でも以前から注射薬として広く使用されている．内服薬としては，本邦では2010年秋に発売開始となった薬剤である．海外文献では，塩酸トラマドールの静脈投与が，局麻薬と併用することにより生検時の疼痛を緩和するとの報告[4]と塩酸トラマドールを併用しても無効であったとの報告[5]がある．

今回，われわれは経直腸前立腺針生検における無麻酔の簡便性を保った上で，生検前30分の塩酸トラマドール内服のみで，生検時の疼痛緩和が可能か否か検討した．

方 法 と 対 象

対象は，2008年６月から当院で経直腸式前立腺生検を施行する症例うち，今回の研究に参加することに文

書で同意が得られた121例のうち，VRS（verbal rating scale；4段階）と VAS（visual analog scale）に有効に回答できた117例とした（実現性を勘案し100例の有効症例を目標としたが，無効例の含有も考慮して目標症例数を120とした.）.

前立腺生検時における疼痛について，トラマドールカクテル（塩酸トラマドール 100 mg を 20 ml の単シロップに混和）内服群，もしくは偽薬プラセボ（単シロップのみ）内服群の 2 群を二重盲検法的に比較するため，いずれかを前立腺生検30分前に内服の上，経直腸式前立腺生検を施行した．両群の振り分けと薬剤の調製は，いずれも当院の薬剤部に依頼し，乱数表に基づき施行された.

探索的に検討するため VRS および VAS の両者をエンドポイントとした．検査前後での収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍，呼吸数の変動，合併症の有無も確認することとした.

経直腸式前立腺生検における生検本数は左右 4 本ずつ計 8 本とした. 生検器具は BARD 社製の MUGNUM を用い，生検針は18ゲージで生検組織は基本的に 22 mm 長とした．生検後15分時に，生検中の疼痛と生検後15分時の疼痛につき，VRS と VAS により評価した．全観察期間終了後に薬剤部での振り分けを開示してもらい, データの解析を施行した. 統計的には, トラマドールカクテル群とプラセボ群の群間を Wilcoxon 順位和検定にて，各群内の比較には Wilcoxon 符号付き順位検定を用いた.

検査前後での収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍，呼吸数の変動の評価には，トラマドールカクテル内服群とプラセボ内服群の群間を対応のない t 検定，各群内の比較には対応のある t 検定を用いた.

生検を施行する検者（以後検者とする）は，3 医師に限定して施行した．なお，後日郵送による追加調査をアンケート方式で行い．3，6 時間後の疼痛や，Table 1 に示す内容で満足度についても確認した．さらに，アンケートにおいては，前立腺部痛優位群，肛門部痛優位群に分けて解析を行う目的で，穿刺時の疼痛もしくはプローブ挿入による疼痛のいずれが優位であったか，もしくは同程度であったのかを確認した．痔の治療歴の有無についても質問した.

結　　果

観察期間は2009年 3 月までの 9 カ月間となった．121症例を集計し，VRS と VAS に有効に回答できたのは117例であった.

症例の背景は，年齢：平均69.3±7.5歳（53～84歳，中央値69歳）．PSA：平均 90.6±859 ng/ml（1.53～9,308 ng/ml，中央値 7.92 ng/ml）．PSA は 1 例 9,308 ng/ml と著高値の症例があり，この 1 例を除くと，平

Table 1.　満足度アンケート（送付分：抜粋）

A）鎮痛カクテルを内服してどのような感想をもたれましたか. 1. 非常に満足　2. 満足　3. やや満足　4. 普通　5. やや不満　6. 不満　7. 非常に不満　8. わからない　9. わすれた
B）もし仮にもう一度同じ前立腺生検の検査を受ける場合，もう一度この鎮痛カクテルを内服したいですか. 1. ぜひ内服したい　2. 内服したい　3. どちらでも良い　4. できれば内服したくない　5. 内服したくない　6. わからない　7. わすれた

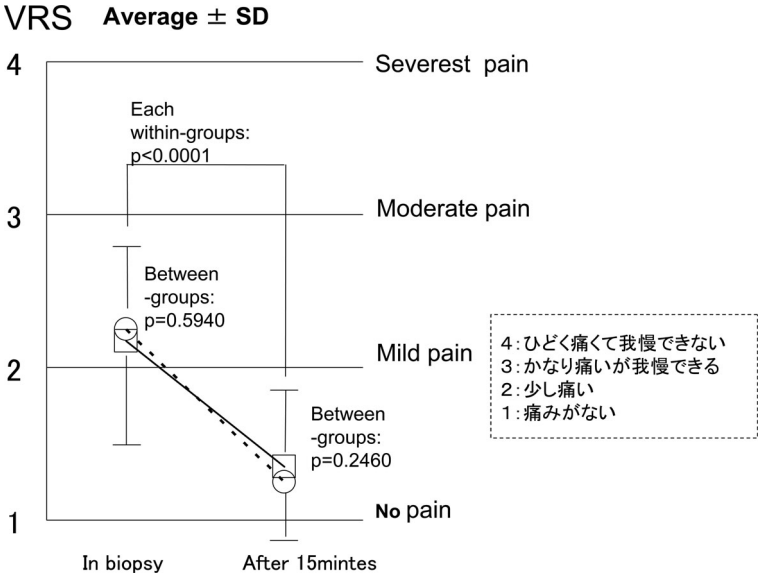

Fig. 1.　Comparison of analgesic benefit between tramadol and placebo on VRS.　⊖···⊖ Placebo group (n = 56), ⊟—⊟ Tramadol group (n = 58).　*Statistics*: between-groups with Wilcoxon rank sum test; within-group with Wilcoxon's signed-rank test.

均PSA値は平均11.1±14.9 ng/ml（±SD）であった．前立腺体積：平均43.9±31.5 ml（1.53〜270 ml，中央値36.1 ml）．生検の既往数に関しては，初回100例，2回目9例，3回目1例，4回目2例で重複症例はなかった．なお，生検の結果の病理組織学的診断は，癌検出31例，癌検出なし86例で，検出率26.5%であった．117例中，病理組織学的に炎症細胞を認めたものは9例であった．これらの患者背景にトラマドール内服群とプラセボ内服群の両群間に有意な不均衡は認められなかった．

塩酸トラマドール内服の効果についての検討：全患者における，VRS（Fig. 1）やVAS（Fig. 2）の比較では，生検中と生検後15分のいずれにおいても，トラマドールカクテル内服群と偽薬群の間に有意差を認めなかった．

両者とも，同一群内における比較では，生検中の方が生検後15分よりも疼痛の程度は有意に軽度であった（Fig. 1，2）．

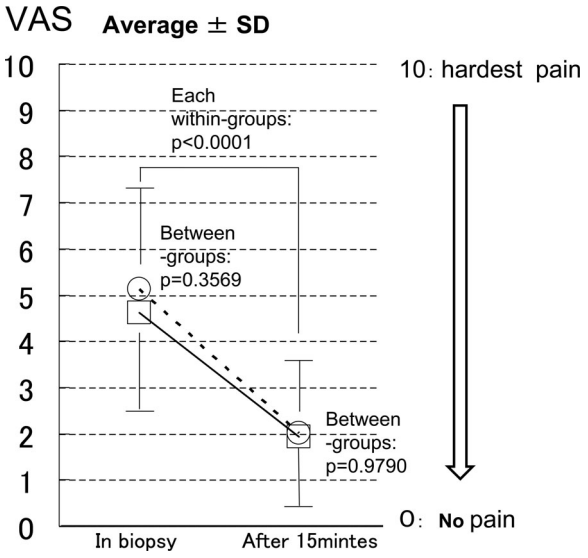

Fig. 2. Comparison of analgesic benefit between tramadol and placebo on VAS. ⊙---⊙ Placebo group (n = 56), ⊡—⊡ Tramadol group (n = 58). *Statistics*: between-groups with Wilcoxon rank sum test; within-group with Wilcoxon's signed-rank test.

Table 2. No significant effect on the vital signs

	Before the biopsy	After the biopsy
Systolic BP (mmHg)		
Placebo	148.1±18.7	152.7±23.5
Tramadol	150.4±19.8	150.0±12.0
Diastolic BP (mmHg)		
Placebo	85.7±11.2	87.4±11.0
Tramadol	87.0±22.3	87.4±13.8
Pulse (/minute)		
Placebo	76.3±11.5	78.4±13.7
Tramadol	78.5±17.8 (ave±SD)	79.2±14.2 (ave±SD)

(ave; average, SD; standard deviation)

また，収縮血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数を生検前後で，それぞれ，トラマドール100 mg内服群とプラセボ群で比較したが，いずれも有意差は認められなかった（Table 2）．

次に，追加で施行した後ろ向きの追加調査では，アンケートの有効回答数は117例中91例であった．このアンケート調査における3，6時間後の疼痛スコア，アンケート調査における生検の満足度不満度における調査（Table 1），いずれにおいても有意差は認めなかった．

さらに，検者としての医師は3人に限定して行ったが，検者ごとに分離した分析，生検結果組織診の結果悪性所見の有無，炎症の有無によりそれぞれ分類し，それぞれトラマドール群とプラセボ群の群間，群内を比較解析したがいずれも有意差は認めなかった（data not shown）．

次に，アンケートによる追加調査時に，痔の治療歴のないことを確認できた症例に70例に限定し解析したが，同様に生検中と生検後15分におけるVRSとVASいずれにおいても塩酸トラマドール内服による除痛効果に，有意差を認めなかった．

副作用：塩酸トラマドール100 mg内服による副作用に関しては，嘔吐を3例に認めた．このうち生検直後に嘔気を認めたのは1例のみで，後の例は帰宅後に認めたものである．また，軽度のふらつき感を2例に不快感を1例に認めた．いずれもCTCAE v4.0-JCOG[6]でgrade 1の有害事象であり，無加療で自然軽快した．

考　　察

本邦における塩酸トラマドール内服の報告としては裏辻らが，2005年に帯状疱疹疼痛に対するトラマドールシロップの効果を報告しているが，ここでは，神経ブロック群に比較して有意な鎮痛効果と罹患期間の短縮が得られたと報告されている[7]．しかし，塩酸トラマドール内服のみによる前立腺針生検における疼痛緩和に関する本邦報告は，われわれの検索しうる限りでは認められなかった．

全患者における，VRSやVASでは，前立腺針生検前30分のトラマドール100 mg内服では有意な効果を認めなかった．このためわれわれはさらに，アンケートによる追加調査を行った．

前立腺部穿刺による疼痛（前立腺部痛）と肛門にプローブを挿入することによる疼痛（肛門部痛）との2つの疼痛の合計から，全体として疼痛が評価されると考えられるが，今回，前向き研究の時点ではこの2点の差について考慮していなかった．これらの分類をア

ンケート送付による後ろ向き調査で確認した．前立腺部痛優位群，肛門部痛優位群に分けてそれぞれ解析を行ったが，いずれもトラマドール内服による除痛効果において有意差をえることはできなかった．痔の治療歴のないことを確認できた症例においても，塩酸トラマドール内服による有意差は認めなかった．塩酸トラマドール 100 mg の30分前の内服のみでは前立腺生検時全体における疼痛コントロールは不十分と判断できる．ただし，Lrina らの報告[4]では，前立腺周囲の局麻薬によるブロックと併用するという条件において有効であると報告されている．

例えるならば，手術を行うときに吸入麻酔を用いず鎮痛剤のみでは疼痛コントロールが困難であるのと同様に，弱オピオイドである塩酸トラマドールを30分前に内服するのみでは，経直腸前立腺生検時に無麻酔で強い疼痛を持つ患者においては，十分な除痛は困難であると考えられる．また，最近では，検出率の向上を目指し，生検本数は10～14本が推奨されており[1]，現在われわれの施設でも生検本数は初回の症例は10本，２回目以上の症例を12本以上と今回の研究時よりも本数を増やしているが，現在でも引き続き無麻酔で施行中である．

塩酸トラマドールは C max は約２時間であるから[8]，生検前のより早い時間に内服し，薬物の血中濃度上昇を維持すれば別の結果を得られた可能性はある．内服時間の工夫や他剤との併用などで，トラマドール内服が前立腺生検時の疼痛緩和に有効であるか否かさらなる検証を行うために，今後は，①局所麻酔との併用，②より早い時間に内服させる，③内服回数を複数回に増やし総容量を増加させる，という方法も検討するべきであると考える．

塩酸トラマドール 100 mg 内服による副作用に関しては58例中３例（5.2%）に嘔吐を認めた．プラセボ群では嘔吐を来たした症例は認めなかった．本剤の第Ⅲ相比較試験では，癌性疼痛に対する 100～300 mg/日（分４）の内服で便秘58.3%，傾眠および悪心25%，嘔吐18.8%と報告されている[9]．

結　　語

経直腸式超音ガイド下前立腺針生検において，生検前30分時の塩酸トラマドール 100 mg の単回内服のみでは，有意な疼痛緩和は困難であった．

塩酸トラマドール 100 mg 単回の内服で今回58例中３例（5.2%）に嘔気の副作用を認めた．

文　　献

1）前立腺癌診療ガイドライン，日本泌尿器科学会編．2006年度版，pp 42-43，金原出版，東京，2006

2）Robert BR, Elmer Friderichs R, Wolfgang R, et al.: Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enatiomers of tramadol. J Pharmacol Exp Ther **267**: 331-340, 1993

3）成田　年，新倉慶一，橋本敬輔，ほか：オピオイド研究の最前線'08．臨麻酔 **32**：1157-1165，2008

4）Lrina H, Alexander K, Gazy F, et al.: Tramadol imprves patients' tolerance of transrectal ultrasound-guided prosate biopsy. Urology **69**: 491-494, 2007

5）Murat B, Sebnem A, Eurument U, et al.: Periprostatic lidocain infiltration and/or synthetic opioid (meperidine or tramadol) administration have no analgestic benefit during prosatate biopsy. Urol Int **72**: 308-311, 2004

6）有害事象共通用語規準 v 4.0 日本語訳 JCOG 版，JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ）訳. CTCAE v 4.03，pp 5, 15, 16. JCOG (http://www.jcog.jp/). 2010

7）裏辻悠子，入江　潤，伊福弥生，ほか：急性期帯状疱疹に対するトラマドールシロップの効果―神経ブロックとの比較―．ペインクリニック **26**：1240-1244，2005

8）大熊誠太郎，埜中希代子，西村健志，ほか：健康成人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Ⅰ相臨床試験．臨医薬 **26**：497-498，2010

9）平賀一陽，大熊誠太郎，浅野弘明，ほか：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．臨医薬 **26**：569-570，2010

(Received on November 26, 2010
Accepted on April 8, 2011)