

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：33703

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K17211

研究課題名(和文) 口腔外科手術に特化した術後鎮痛法の確立

研究課題名(英文) Establishment of postoperative analgesic techniques for oral surgery

研究代表者

後藤 隆志 (Goto, Takashi)

朝日大学・歯学部・講師

研究者番号：30637898

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：海外ではトラマドールの静脈内投与が口腔外科手術の術後疼痛管理に有用であったとする報告が多々あるが、本邦でのトラマドールの投与方法は筋肉内投与および経口投与のみが承認されており、静脈内投与は適応外使用となる。そこで、本研究ではトラマドール静脈内投与の安全性を検討することとした。さらに、投与方法の違い(緩徐投与：30分間で投与、急速投与：2分間で投与)による副作用の発現率とその程度を検討した。その結果、トラマドールの静脈内投与は大きな副作用を生じることなく安全であり、緩徐投与することで副作用の発現率およびその程度を軽減できることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦でのトラマドールの投与方法は筋肉内投与および経口投与のみが承認されており静脈内投与は適応外使用となる。本研究の研究成果より、トラマドール静脈内投与は大きな副作用を出現させることなく安全であることが示唆された。そのため、トラマドール静脈内投与は口腔外科手術の術後疼痛管理に用いることが可能なだけでなく、他科での術後疼痛管理や癌性疼痛、ペインクリニックなど様々な場面でトラマドール静脈内投与が適応されることが期待される。さらに、本研究結果は、本邦でのトラマドール投与方法の適応拡大や公知申請につながる可能性が示唆される。

研究成果の概要(英文)：It reported that Intravenous administration of tramadol was useful for postoperative pain management in oral surgery. Nevertheless, intravenous administration of tramadol is not approved in Japan. Therefore, we decided to investigate the safety of intravenous tramadol administration. Furthermore, the incidence and degree of side effects due to differences in administration methods (slow administration: administration in 30 minutes, rapid administration: administration in 2 minutes) were examined. As a result, it was suggested that intravenous administration of tramadol is safe without causing major side effects, and slow administration reduces the incidence and degree of side effects.

研究分野：歯科麻酔学

キーワード：トラマドール 術後疼痛管理 口腔外科手術 悪心

1. 研究開始当初の背景

全身麻酔下の口腔外科手術は、ときに侵襲が大きく、術後疼痛が遷延する場合があります。術後疼痛管理が重要となる。現在、全身麻酔下の口腔外科手術後の鎮痛薬にはアセトアミノフェンやNSAIDsを使用する 경우가多いが、鎮痛が不十分である症例が散見される。しかし、開胸・開腹手術などの大侵襲手術に比べると、あえて術後疼痛に呼吸抑制作用の強いオピオイド(フェンタニルなど)を用いる程ではない。

『トラマドール』は1977年にドイツで開発されたオピオイド性と非オピオイド性の2つの鎮痛機序を有する鎮痛薬で、ヨーロッパを中心に広く使用されている。その後1978年に日本で発売され、がん性疼痛、術後疼痛の適応があるが、日本では「忘れられた良薬」と言われるほど¹⁾、近年はほとんど使用されていなかった。トラマドールはプロスタグランジンの生合成には関与しないため、NSAIDsのような消化管障害、腎機能障害、血小板機能抑制は起こさず、循環系への影響もほとんどない²⁾。さらに、通常の投与量では臨床的に有意な呼吸抑制を起こす可能性はほとんどないため^{3,4)}、安全に使用できる術後鎮痛薬として再評価されている。トラマドール筋肉内投与時の主な副作用と発現頻度はいずれも軽微なものである。そこで今回、静脈内投与したトラマドールが全身麻酔下の口腔外科手術の術後疼痛に有効な鎮痛効果を得られるかどうかを明らかにすることとした。

しかし、以前、我々も報告した様に⁵⁾、トラマドールを静脈内投与した症例において悪心・嘔吐等の副作用が生じることが報告されている。そこで、本研究ではトラマドール静脈内投与の安全性および投与方法の違いによる悪心・嘔吐の出現率や程度を検討することとした。

2. 研究の目的

健康成人男性に対して、トラマドール静脈内投与による有害事象の種類や発現率を異なる用法・用量群で確認し、トラマドール静脈内投与時の至適用法・用量とその安全性を検討する。

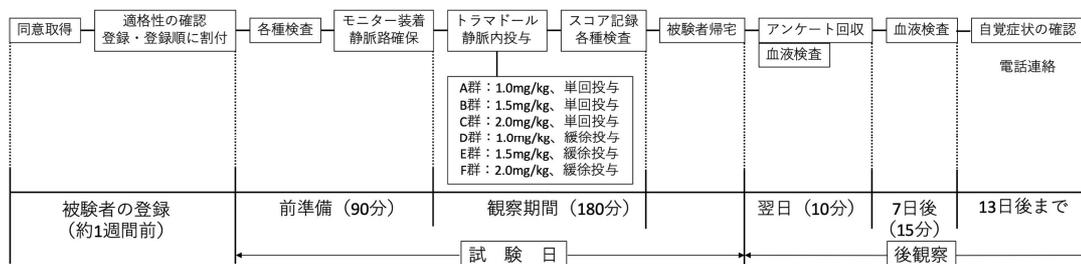
1) 主要評価項目

投与量(1.0mg/kg、1.5mg/kg、2.0mg/kg)と投与速度(単回投与：2分かけて投与、緩徐投与：30分かけて投与)の違いによる悪心・嘔吐の発現率

2) 副次的評価項目

- (1) 悪心・嘔吐の発現・消失時期、程度、処置、転帰、重篤性評価、試験薬との関連性
- (2) その他の疾病の発現・消失時期、程度、処置、転帰、重篤性評価、試験薬との関連性
- (3) 眠気(Stanford sleepiness scale; SSS)の推移
- (4) 鎮静深度(observer assessment of alertness/sedation scale; OAA/S)の推移
- (5) 精神運動機能(digit symbol substitution test; DSS)の推移
- (6) 歩行能力・動的バランス・敏捷性の評価(timed up & go test; TUG)の推移
- (7) 重心動揺検査の推移
- (8) Bispectral Index (BIS 値)の推移
- (9) バイタル(血圧、心拍数、呼吸数、SpO₂、EtCO₂)の推移
- (10) 依存症および中毒性についての評価(自覚症状、他覚症状による評価)

3. 研究の方法



<同意取得日>

- (1) 研究対象者に研究の説明を行い書面による同意を得る。
- (2) 適格性の確認、登録

<試験薬投与日>

- (3) 血液検査、身長・体重測定
- (4) TUG、DSS、重心動揺検査、SSS、OAA/Sを評価。
各パラメータの数値を変化率のコントロールとする。
- (5) モニター装着、コントロールの記録。

血圧計(測定項目: 血圧)	心電図(測定項目: 心拍数、不整脈)
BISモニター(測定項目: BIS 値)	カプノメーター(測定項目: EtCO ₂)
パルスオキシメーター(測定項目: SpO ₂ 、脈拍数)	

 各パラメータの数値をコントロールとする。

(6) 前腕にて静脈路確保（24G 針）。アセテートリンゲル液にて静脈路キープ。

(7) 下記の投与量でトラマドールの静注を行う。

群	研究対象者数	トラマドール投与量	投与方法
A	6	1.0 mg/kg	単回投与（2分かけて投与）
B	6	1.5 mg/kg	単回投与（2分かけて投与）
C	6	2.0 mg/kg	単回投与（2分かけて投与）
D	6	1.0 mg/kg	緩徐投与（30分かけて投与）
E	6	1.5 mg/kg	緩徐投与（30分かけて投与）
F	6	2.0 mg/kg	緩徐投与（30分かけて投与）

薬剤の投与は低用量から段階的に開始し、安全性を確認した後に次の用量に進む。D 群から開始し、安全性が確認できた後に A 群を開始する。

同様に、E 群→B 群→F 群→C 群と行う。

(8) 血圧、心拍数、SpO₂、呼吸回数、ETCO₂、BIS 値を 7 章第 2 項で示す通りに記録。

また、TUG、DSS、重心動揺検査、SSS、OAA/S スコアにても同様に評価を行う。

特に、帰宅判定に関わる項目（TUG、DSS、重心動揺検査、SSS、OAA/S スコア）を重視して観察。

(9) 悪心・嘔吐の有無、各種検査およびバイタルの正常化を確認。

(10) 帰宅後の注意事項を説明。緊急連絡先を伝達して帰宅とする。

<試験薬投与翌日>

(11) 試験薬投与 24～26 時間後に来院させ血液検査を行う。

また、帰宅後の状態をアンケートにて確認。

<試験薬投与 7 日後>

(12) 試験薬投与 7 日（±2 日）後に来院させ血液検査を行う。

自覚症状・他覚症状の観察。

<試験薬投与 13 日後まで>

(13) 試験薬投与 13 日後までに研究対象者に自覚症状などの異常がある場合は研究対象者から連絡をするように伝える。試験薬投与 13 日経過時点で安全性が確認できたと判断し、観察期間を終了とする。

(14) データ解析、副作用の発現率、帰宅に支障をきたす事象の検討を行う。

検査項目	タイムライン									
	1 週間前	薬剤投与前	薬剤投与後							
時期			15 分後	30 分後	60 分後	2 時間後	3 時間後	翌日	7 日後	13 日後まで
同意取得										
研究対象者背景の確認										
血液検査										
身長・体重測定										
自覚症状・他覚所見										
血圧、心拍数測定										
SpO ₂ 、呼吸数記録										
ETCO ₂ 記録										
BIS 値記録										
OAA/S										
SSS										
DSS										
TUG										
疾病等の観察										
重心動揺検査										
アンケート										

4. 研究成果

被験者の背景を下表に示す。

	D 群	A 群	E 群	B 群	F 群	C 群
年齢	28.7±1.1	28.5±3.1	30±3.4	26.8±2.6	28.7±3.1	29.8±3.3
身長	170.8±8.7	167.1±3.2	173±3.9	168.8±4.1	167.7±5.2	167.5±3.4
体重	66.5±11.2	66.8±8.8	73±9.9	68±8.3	71.6±10	64.3±9.2
BMI	22.7±2.9	23.9±2.8	24.3±2.5	23.8±2.6	25.6±4.3	22.8±2.6
トラマドール投与量	67±11	67±9	109±15	102±12	143±20	129±18

被験者背景に統計学的有意差はなかった。

1) 主要評価項目

・悪心の発現率

D群：0%、A群：50%、E群：67%、B群：67%、F群：67%、C群：100%と、投与量が増加するにつれて悪心の発現率は増加した（図1）。

また、投与量は同じであっても、緩徐投与することで、悪心の発現率は低下することが示唆された。

・嘔吐するものはなかった

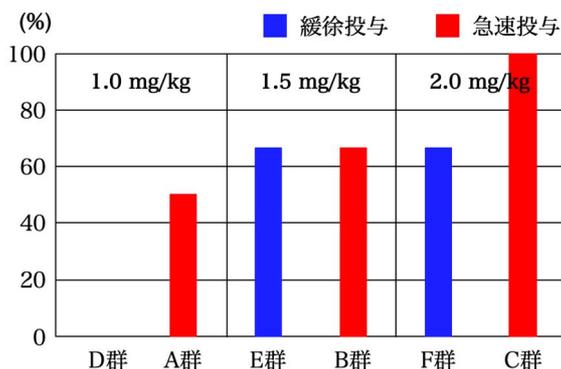


図1. 悪心発現率

2) 副次的評価項目

(1) 悪心の程度

悪心の程度をNumeric Rating Scale (NRS) で評価すると、投与量は同じであっても、緩徐投与群より急速投与群の方がNRSの数値が高かった（図2）。

D群：0、A群：1.7 ± 1.9、E群：2.3 ± 2.7、B群：2.7 ± 2.1、F群：1.2 ± 1.1、C群：4.8 ± 1.8

悪心の持続時間は、投与量が多いほど、緩徐投与群より急速投与群において長かったが（図3）、最長でも35分と一過性であった。

D群：0分、A群：2.3 ± 3.2分、E群：5.8 ± 9.9分、B群：6.3 ± 4.9分、F群：10.7 ± 9.8分、C群：17.2 ± 10.5分

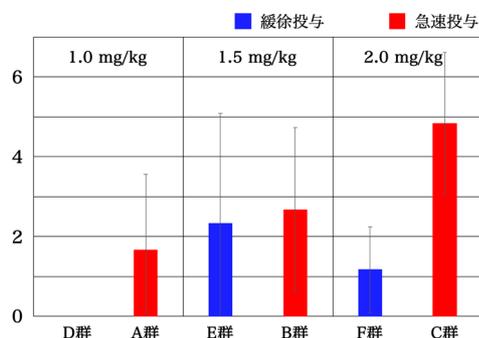


図2. 悪心の程度 (NRS)

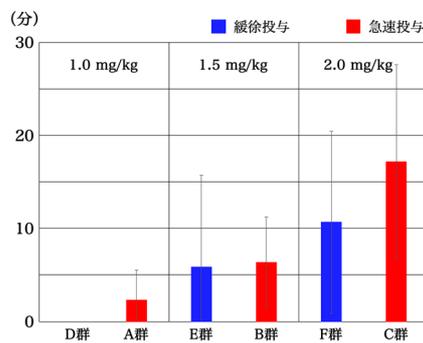


図3. 悪心の持続時間

(2) その他の疾病等

悪心以外に下表に示す副作用が一過性に出現した。

特に、消化器系および精神疾患系の副作用が多い傾向にあった。

また、被験者の1名において、AST・ALT・CPKが高値となったため、精密検査および内科的治療を行い経過観察したところ、検査値は正常化した。

トラマドール投与後に出現した副作用		1.0 mg/kg		1.5 mg/kg		2.0 mg/kg		合計
		D群	A群	E群	B群	F群	C群	
消化器系	胃不快感	1	2	4	1	1	3	12
	口 渴	0	0	0	2	0	3	5
	胸焼け	0	0	0	0	0	3	3
	腹部膨満感	0	0	0	0	2	0	2
	食欲不振	0	0	1	0	0	0	1
	味覚異常	0	0	0	1	0	0	1
	腹 痛	0	0	0	0	1	0	1
循環器系	ほてり	0	0	0	0	0	1	1
	動 悸	0	0	0	0	0	1	1
精神疾患系	傾 眠	0	0	4	4	6	3	17
	不動性めまい	0	1	1	3	4	5	14
	両手の痺れ	0	2	1	4	0	4	11
	頭重感	0	0	1	1	0	1	3
	頭 痛	0	0	0	0	0	1	1
皮 膚	発 汗	0	0	0	2	0	1	3
肝 臓	AST、ALT高値	0	1	0	0	0	0	1
その他	倦怠感	0	1	1	0	1	2	5
	CPK高値	0	1	0	0	0	0	1
	胸部不快感	0	0	0	0	0	1	1

- (3) 眠気 (SSS) の推移
 ترامドール投与前と投与後のSSSの推移を
 図4に示す。投与量が増加するにつれてSSS
 は高い値を示した。

また、SSSは投与後120分を経過すると投与
 前と同程度のスコアとなった。

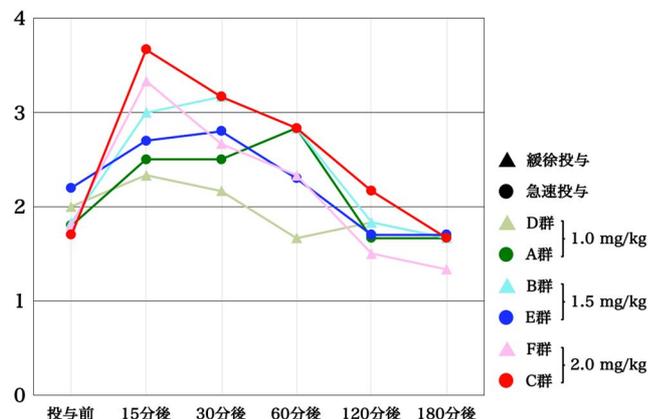


図4 . 眠気 (SSS) の推移

- (4) 鎮静深度 (OAA/S) の推移
 ترامドール投与前後で、鎮静深度に変化はなかった。
- (5) 精神運動機能 (DSS) の推移
 ترامドール投与前後で DSS に有意な変化は認めなかった。
- (6) 歩行能力・動的バランス・敏捷性の評価 (TUG) の推移
 ترامドール投与前後で TUG に有意な変化は認めなかった。
- (7) 重心動揺検査の推移
 ترامドール投与前後で重心動揺検査に有意な変化は認めなかった。
- (8) Bispectral Index (BIS 値) の推移
 ترامドール投与前後で BIS 値に有意な変化は認めなかった。
- (9) バイタル (血圧、心拍数、呼吸数、SpO₂、EtCO₂) の推移
 ترامドール投与前後でバイタルサインに有意な変化は認めなかった。
 また、呼吸抑制も生じなかった。
- (10) 依存症および中毒性についての評価 (自覚症状、他覚症状による評価)
 本研究の投与量では ترامドールに対する依存性および中毒性は認められなかった。

以上の結果より、 ترامドール静脈内投与は重篤な副作用を生じることなく安全である
 と考えられた。また、投与量が増加するにつれて、悪心の発現率や程度が増加するが、トラ
 マドールの投与方法を 30 分間かけて投与するなど、緩徐に投与することで、悪心の程度や
 悪心の持続時間を軽減できる可能性が示唆された。

したがって、Day surgery の多い、静脈麻酔または静脈内鎮静下の口腔外科小手術の術後
 疼痛管理として ترامドール静脈内投与を行っても、重篤な副作用が出現することはなく、
 ترامドールの投与方法を緩徐にすることで、患者は安全に帰宅できる可能性が高いこと
 が示唆された。

<引用文献>

- 1) 北原雅樹, 花田真紀: ترامドール-忘れられた良薬-, 緩和医療学, 2008, 10(2), 153-158.
- 2) Grond S, Sablotzki A: Clinical pharmacology of tramadol. Clin Pharmacokinet, 2004, 43(13), 879-923.
- 3) Wilder-Smith CH, Bettiga A: The analgesic tramadol has minimal effect on gastrointestinal motor function. Br J Clin Pharmacol, 1997, 43(1), 71-75.
- 4) Mildh LH, Leino KA, Kirvelä OA. Effects of tramadol and meperidine on respiration, plasma catecholamine concentrations, and hemodynamics. J Clin Anesth, 1999, 11(4), 310-316.
- 5) 鶴田竜一, 後藤隆志, 伊藤友里, 名知ひかる, 櫻井学: NSAIDs 不耐症が疑われる患者の抜歯後疼痛に ترامドール塩酸塩を使用した 1 症例, 日歯麻誌, 2015, 43(2), 271-273.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 後藤隆志、櫻井 学
2. 発表標題 トラマドール静脈内投与の安全性および至適用量・用法を検討する探索的研究
3. 学会等名 第48回 日本歯科麻酔学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------