

## 報告

### 2022 年度 Lehmann プログラム成果報告

# 改善しない腰の痛みに対して処方提案した 1 例

中井洋平<sup>1,2</sup>, 辻本雅之<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> 株式会社メディカルー光 薬局人事・研修部

<sup>2</sup> 京都薬科大学 履修証明プログラム

<sup>3</sup> 京都薬科大学 臨床薬学分野

問題点 (P) : 複数の医院に罹っており, セレコキシブ及びトラマゾールを服用しているにも関わらず, 膝痛及び腰痛が改善しない.

評価 (A) : セレコキシブの CYP2D6 阻害作用によりトラマゾールの効果を妨げている可能性が考えられたが, その影響は限定的であることが分かった. 一方で, 起床時間が遅い関係で, 朝食後の服用時刻が遅く, 昼食後服用のトラマゾールをほぼ服用出来ていないことも原因であると考えられた.

実施内容 (P) : トラマドールを 1 日 1 回タイプのトラマドール徐放錠に変更してもらうことをトレーシングレポートにて処方医に提案した.

成果 (O) : 本症例において, トラマドール徐放錠への変更は認められず, 膝痛及び腰痛は持続している.

キーワード: 痛み, セレコキシブ, トラマドール, 腎臓, 服薬アドヒアランス

受付日: 2023 年 3 月 16 日, 受理日: 2023 年 3 月 16 日

## 症例の背景

60 代男性, 身長 160 cm くらい, 高度肥満

既往歴: 膝痛腰痛・糖尿病・高血圧・高脂血症・高尿酸血症

腎機能: 検査結果を具体的に見せて貰えない状況であるが, 医師から 40% 程度と伝えられている.

HbA1c: 10% 台 (本人による申告)

生活保護受給者であり, 現在, 仕事をしてい

ない.

処方内容は表 1 に示す通りであり, 患者希望で全病院・クリニックの処方をまとめて一包化にて管理している.

本患者は, 数年前より, 継続的に膝痛・腰痛を訴えており, B クリニックにてブロック注射を打っているが効果はほぼ認められていない. HbA1c も 10% 台となっており, 経過が悪い状態が続いている. 膝痛・腰痛の要因が肥満に起因すると考えられ, 医師や家族から痩せるように言われているが, 本人は痛みのため, ダイエットに消極的である. 実際, 過去に医師の勧めにより, プール歩行を始めたが 2 か月くらいで辞めてしまった. 今回, 本患者における継続的な

\* 連絡先:

〒607-8414 京都市山科区御陵中内町 5  
京都薬科大学 臨床薬学分野

膝痛・腰痛に対する薬物治療の有効性および安全性について、薬学的観点から介入したので報告する。

## 症例の経過

本患者は、膝痛・腰痛に対して、Bクリニックにおいてセレコキシブ錠、C病院においてトラマドールOD錠を処方されている。セレコキシブは100 mg錠を1日2回朝夕食後に、トラマドールOD錠は25 mg錠を1日3回毎食後に投与されており、比較的妥当な投与量であると考えられる。

患者から、「朝食時間が遅いため、朝食後の薬は服用するが、昼食後の薬はほとんど服用できていない」ことを聴き取り、コンプライアンス不良による有効性の欠如が原因の一つとして挙げられた。また、トラマドールがCYP2D6により活性代謝物に代謝されること(図1)から、薬物相互作用の可能性も考えられた。一方で、本患者は、正確な腎機能が不明なものの、医師からの情報提供により、40%程度まで腎機能が低下している。このような腎機能低下患者へのNSAIDs(セレコキシブ)使用リスクについて

も検討が必要であると考えられた。

X年Y月：

以前から「痛みの改善が無い」と伺っていた。この時点で痛みに対してはセレコキシブ錠とトラマドールOD錠が処方されていた。痛みの改善がない理由を検討していたところ、セレコキシブ錠がトラマドール錠の効果を減弱させる可能性があることが分かった。次回来局時に患者本人にこの可能性に対して伝えることとした。

X年Y+1月：

介入前にセレコキシブ錠100 mg錠(1回1錠1日2回朝夕食後)からアセトアミノフェン錠500 mg(1回1錠1日3回毎食後)に変更となった。また、患者からの聴き取り調査により、昼服用の医薬品がほぼ服用できておらず、NRS(Numeric Rating Scale)6程度と痛みが残っていることが判明したため、トラマドール錠から1日1回タイプのトラマドール徐放錠に変更することを患者に提案した。しかしながら、C病院への疑義照会はFaxで実施することとなっており、回答を得るまでに時間がかかってしまうことから患者本人が疑義照会を拒否した。その結果、今回はそのままトラマドール錠を調剤し、次回処方以降にトラマドール徐放錠に変更となるように次に示す内容のトレーシングレポート

表1 本患者の処方薬一覧

処方先	薬品名	朝	昼	夕
A 病院	ナフトピジル OD75 mg	1		
	ベタニス錠 50 mg	1		
B クリニック	セレコキシブ錠 100 mg	1		1
C 病院	ロスバスタチン錠 2.5 mg	1		
	ラベプラゾール錠 10 mg	1		
	ニフェジピン CR錠 20 mg	1		1
	トラマドール OD錠 25 mg	1	1	1
	メコバラミン錠 500 µg	1	1	1
	トコフェロールカプセル 100 mg	1	1	1
	フェブリク錠 40 mg	1		
	デベルザ錠 20 mg	1		

にて医師に提案した。

トレーシングレポート内容：

「トラマール<sup>®</sup>OD 錠 25 mg を 1 日 3 回毎食後での処方ですが、ご本人の生活習慣上、朝起きる時間が遅く、食事が朝昼兼用となることが多いため、昼食後の薬がほぼ服用できていないとご本人様より伺っております。また、痛みも強いともご本人様より伺っております。ワントラム<sup>®</sup>錠 100 mg であれば 1 日 1 回タイプになるため、飲み忘れが起こりにくいと考えられます。次回以降、ワントラム<sup>®</sup>錠 100 mg への変更をご検討いただけますと幸いです。」

X 年 Y + 2 月：再来局されたが、トラマドール徐放錠への処方変更はなかった。トレーシングレポートを送った件に関して、患者本人への医師からの説明はなかったことを聴取した。また前回、セレコキシブ錠からアセトアミノフェン錠に処方変更されていたため、処方変更前後での痛みの変化を聞き取ったところ、変更前後（NRS: 6）で特に変わりはないかった。

## 考察

本患者において、セレコキシブからアセトアミノフェンへの変更により、NRS に変化が認められなかった。セレコキシブは、CYP2D6 の基質薬物であるメブプロロールの血中濃度を上昇させることが報告されている<sup>1)</sup>。また、トラマドールは、CYP2D6 により M1 代謝物（O-デスメチル体）に代謝され<sup>2)</sup>、その M1 代謝物がより強力な  $\mu$  オピオイド受容体のアゴニストとなるため<sup>3)</sup>、セレコキシブの併用により、トラマドールの鎮痛作用が減弱している可能性が考えられる。実際、CYP2D6 の poor metabolizer (PM) の患者は、CYP2D6 intermediate metabolizer (IM) 及び extensive metabolizer (EM) の患者と比較して、NRS により評価したトラマドールを中心とする術後疼痛管理効果を減弱させることが報告されている<sup>4)</sup>。一方で、日本人患者において、CYP2D6 の基質・阻害薬の併用が、トラマドール・アセトアミノフェンの NRS に

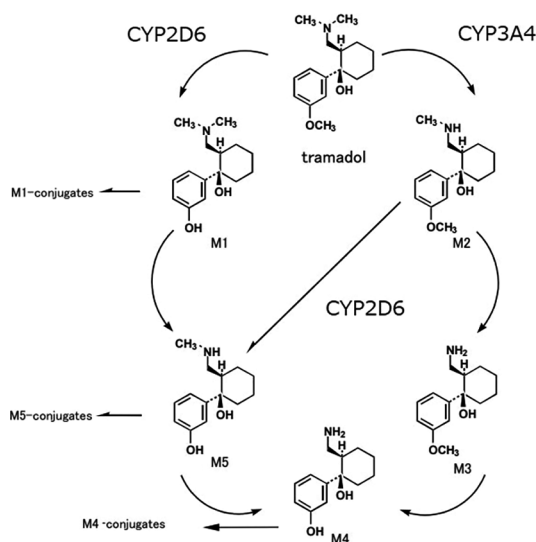


図 1 トラマドール代謝経路

トラマドールは CYP2D6 により代謝され、活性代謝物 M1 となる。  
トラマール<sup>®</sup>OD 錠インタビューフォームを引用・改変

基づく有効性に影響しないことが報告されている。いずれにしても、本患者において、セレコキシブによる CYP2D6 はトラマドールの有効性に大きな影響を与えなかったと考えられる。

腎機能が 40% 程度である本患者において、セレコキシブの安全性について評価した。選択的 COX-2 阻害薬であるセレコキシブの 100 mg (1 日 2 回投与) 服用は、ジクロフェナク 50 mg (1 日 3 回投与) 服用時と同等の効果を示す一方で、ジクロフェナク投与患者において認められたクレアチニン上昇、肝酵素上昇、ヘモグロビン濃度低下が認められないことが報告されている<sup>5)</sup>。よって、セレコキシブは比較的安全に使用できる NSAIDs であると考えられた。一方で、薬物有害反応の自発報告データベースにより、日本未承認である同じ選択的 COX-2 阻害剤のロフェコキシブ投与患者とセレコキシブ投与患者の腎機能への影響を比較した報告がある。この報告は、ロフェコキシブ投与患者において、腎機能異常 (2.38 対 0.7;  $p < 0.01$ )、腎不全 (2.22 対 1.09;  $p < 0.01$ ) といった腎機能低下を示す有害事象リスクが高いことを示唆している<sup>6)</sup>。よって、セレコキシブの安全性の高さは、COX-2 阻害薬としてのクラス効果ではなく、セレコキシブ単独の効果であることも分かった。その後、アセトアミノフェン錠に変更になったが、慢性疼痛ガイドラインにおいても運動器疼痛に対するアセトアミノフェンの使用は推奨度 1A となっており、この変更も妥当であることが分かった。

---

## 本症例の成果

---

本患者において、提出したトレーシングレポートに対して変更は無かった。また、薬剤師から医師への未変更の問い合わせを実施しなかった。C 病院の医師への連絡は Fax で行うこ

ととなっており、普段からトレーシングレポートに対する返答をもらっておらず、十分なコミュニケーションを取れていないことが一因として挙げられる。また、医師の理解を促すために、トレーシングレポートに対して詳細なデータを盛り込むなど、より薬剤師の主張が明確になるように記載すべきだった点も反省材料である。いずれにしても、本症例のように、薬剤師が提案する処方提案が有用な場合も考えられるため、今後、トレーシングレポートに対する返答を頂く仕組み作りが必要であると感じた。

トラマドール錠と NSAIDs やアセトアミノフェンの併用処方、比較的よくある組み合わせであるが、有効性および安全性の観点から、患者情報も含めた妥当性について十分に検討出来ていなかった。本症例において、多数の論文を基に検討してみたところ、同じ鎮痛薬であっても、患者の有している背景によって有効性や安全性に大きな違いがあることが分かった。今後、本症例検討により得た知識を踏まえて、医薬品の適正使用に貢献したい。

---

## Lehmann プログラムを振り返って

---

薬剤師として働き始めて 10 年以上経過しており、自分ではある程度勉強をしていた自負もあったが、それがいかに思い違いであったかを痛感した 1 年であった。まず、特筆すべきは本プログラムに参加している受講生のレベルの高さである。プログラムに対する意識の高さもさることながら、論文の読み方一つを取っても全くかなわないことが分かった。少しでも追いつけるようにと挑ませていただいた結果、稚拙ではあるが一つの症例報告を完成させることができた。また、この一年間で一番良かったと思うことは、臨床的な疑問を持った時に論文検索する習慣がついたことである。実際、処方の疑問

点について論文検索し, その情報をもとにメーカーに問い合わせた結果, いつも以上に MR さんから詳細な話を聴かせて頂くことが出来た. 本研修で得た知識・知恵を活用し, 今後も患者の健康に少しでも寄与できるように研鑽を続けたいと思う.

#### 【引用文献】

- 1) Ulrike Werner, Dierk Werner, Thomas Rau, Martin F Fromm, Burkhard Hinz, Kay Brune. Celecoxib inhibits metabolism of cytochrome P450 2D6 substrate metoprolol in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2003**, 74(2), 130–137.
- 2) Lars Poulsen, Lars Arendt-Nielsen, Kim Brøsen, Søren H. Sindrup. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. *Clin. Pharmacol. Ther.* **1996**, 60(6), 636–644.
- 3) Kouichiro Minami, Yuka Sudo, Kanako Miyano, Robert S Murphy, Yasuhito Uezono.  $\mu$ -Opioid receptor activation by tramadol and O-desmethyltramadol (M1). *J. Anesth.* **2015**, 29(3), 475–479.
- 4) Davide Seripa, Paola Latina, Andrea Fontana, Carolina Gravina, Monia Lattanzi, Maria Savino, Antonietta P Gallo, Giuseppe Melchionda, Stefano A Santini, Maurizio Margaglione, Massimiliano Copetti, Lazzaro di Mauro, Francesco Panza, Antonio Greco, Alberto Pilotto. Role of CYP2D6 polymorphisms in the outcome of postoperative pain treatment. *Pain Med.* **2015**, 16(10), 2012–2023.
- 5) F. McKenna, D. Borenstein, H. Wendt, C. Wallemark, J. B. Lefkowitz, G. S. Geis. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. *Scand J. Rheumatol.* **2001**, 30(1), 11–18.
- 6) Sean Z. Zhao, Matthew W. Reynolds, James Lefkowitz, Andrew Whelton, Felix M. Arellano. A comparison of renal-related adverse drug reactions between rofecoxib and celecoxib, based on the World Health Organization/Uppsala Monitoring Centre safety database. *Clin. Ther.* **2001**, 23(9), 1478–1491.