

## [短 報]

## 高用量のメサドンからオキシコドン注にオピオイドスイッチングをした1例

三浦 篤史<sup>\*1,\*2</sup> 山本 亮<sup>\*1,\*3</sup> 篠原 佳祐<sup>\*1,\*2</sup>  
 北原奈緒美<sup>\*1,\*4</sup> 大塚 菜美<sup>\*1,\*4</sup> 宮田 佳典<sup>\*5</sup>

<sup>\*1</sup> 佐久総合病院佐久医療センター緩和ケアチーム

<sup>\*2</sup> 佐久総合病院佐久医療センター薬剤部

<sup>\*3</sup> 佐久総合病院佐久医療センター緩和ケア内科

<sup>\*4</sup> 佐久総合病院佐久医療センター看護部

<sup>\*5</sup> 佐久総合病院佐久医療センター腫瘍内科

(2016年9月28日受理)

**【要旨】** メサドンから他のオピオイド鎮痛薬の換算比は確立しておらず、安全で効果的なオピオイドスイッチングは困難な状況にある。筆者らは、閉塞性イレウスにより内服困難となった胃がん患者に対し、高用量メサドンからオキシコドン注にオピオイドスイッチングをした。オキシコドン注の用量は、メサドン導入前のオピオイド量の7割とした。呼吸抑制のリスクを考慮し、レスキューを併用しながらタイトレーションする方法が現実的であると考えられた。

キーワード：メサドン、オピオイドスイッチング、オキシコドン

## 緒 言

本邦ではメサドンの注射剤が使用できないため、メサドンの内服が困難になった場合には、他のオピオイド鎮痛薬へのスイッチングをする必要がある。しかし、メサドンと他のオピオイド鎮痛薬との換算比は確立していない<sup>1)</sup>。その理由としては、メサドンの血中濃度半減期が長いこと、分布容積が大きいこと、CYP分子種、P糖蛋白、尿pH、酵素自己誘導などの影響により、薬物動態の個人差が大きいことなどが挙げられる<sup>1)</sup>。さらに、メサドンはN-methyl-D-aspartic acid (NMDA) 受容体拮抗作用を有するためにオピオイド鎮痛薬の耐性形成を遮断し、他のオピオイド鎮痛薬との交差耐性が不完全であるとされている<sup>1)</sup>。

このような背景から、経口メサドンから他のオピオイド鎮痛薬に安全で効果的なオピオイドスイッチングをするのが困難な状況にある。今回筆者らは、高用量メサドンからオキシコドン注にオピオイドスイッチングした症例を経験したので報告する。

## 症 例

患 者： 初診時27歳、女性。

診 断： 胃がん術後腹膜播種 (Stage IV, T4aN2M1 (CY1))。

## 1. 現 病 歴

初診時より1カ月後に胃全摘術、D2郭清、脾摘術が施行され、術後1カ月よりテガフル・ギメラシル・オテラシル療法を開始した。初診時より1年1カ月後、CT検査で腹膜播種再発による直腸狭窄を指摘され入院した。直腸浸潤由来の肛門奥の痛みがあり、アセトアミノフェン2,400mg/日とロキソプロフェン180mg/日でコントロールされ、通過障害に対して人工肛門を造設した。同時期に肛門奥の痛みが悪化し (Numerical Rating Scale: NRS 8/10)、緩和ケア内科に紹介となった。フェンタニル貼付剤16.8mg/3日で痛みはNRS 1/10に緩和した。初診時より1年2カ月後からweeklyパクリタキセル療法を開始した。初診時から2年4カ月後、フェンタニル貼付剤16.8mg/3日とオキシコドン徐放錠120mg/日を使用していたが、腹膜播種による蠕動痛や肛門奥の痛みの増強 (NRS 6/10) のため、メサドン45mg/日にオピオイドスイッチングし、疼痛は軽減した (表1)。同時期に、腹膜播種により右水腎症の出現を認めたが、腎機能の低下は認められなかった (図1)。その後、さらなる疼痛の悪化によりメサドンを60mg/日、80mg/日と漸増した。初診時から2年7カ月後、腹膜播種による胆管通過障害に対して経皮経肝胆道ドレナージを施行した。初診時から2年9カ月後、腹膜播種による閉塞性イレウスの進行によりweeklyパクリタキセル療法は中止し入院となった。

## 2. 入 院 経 過

イレウスのため内服も困難であったことから、メサドン80mg/日をオキシコドン注に変更することとした。投与

表1 症例に用いたオピオイドと投与換算量

(a) メサドンとモルヒネの投与換算量<sup>2)</sup>

オピオイド		用 量		
経口メサドン	(mg/日)	15	30	45
経口モルヒネ	(mg/日)	60 ≦ ~ ≦ 160	160 < ~ ≦ 390	390 <

(b) モルヒネ, オキシコドン, フェンタニルの投与換算量<sup>3)</sup>

オピオイド		用 量	
モルヒネ	経口モルヒネ	(mg/日)	60
	モルヒネ注	(mg/日)	30
オキシコドン	経口オキシコドン	(mg/日)	40
	オキシコドン注	(mg/日)	30
フェンタニル	フェンタニル貼付剤	(mg/3日)	4.2

引用文献を参考に作成した。

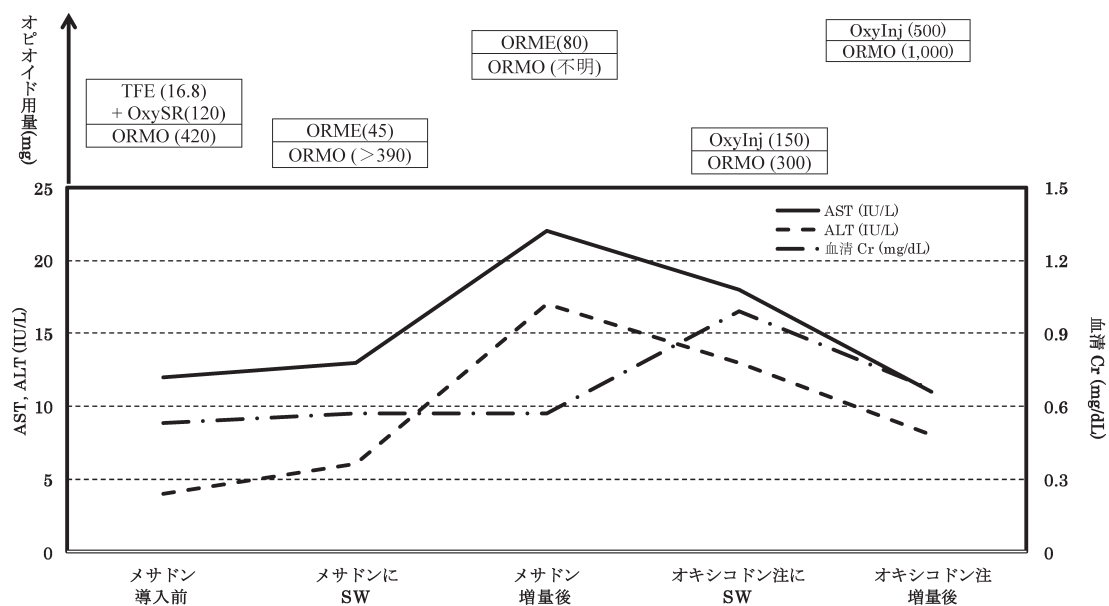


図1 オピオイドの使用経過および臨床検査値の推移。オピオイドの用量は一日量とし、上段は使用したオピオイドの種類と用量を、下段は経口モルヒネ換算値を示した。TFE: フェンタニル貼付剤 (mg/3日), ORME: 経口メサドン (mg/日), ORMO: 経口モルヒネ換算値 (mg/日), OxyCR: オキシコドン徐放錠 (mg/日), OxyInj: オキシコドン注 (mg/日), SW: スイッチング。

量の設定は、経口メサドン導入直前のフェンタニル貼付剤 16.8mg/3日+オキシコドン徐放錠 120mg/日 (経口モルヒネ換算 420mg/日≒オキシコドン注 210mg/日) を参考とした。実際の投与量としては、イレウスによりメサドンがどの程度吸収されているか不明なことや、メサドンから他のオピオイド換算比が明確でないこと、そして長い半減期により過量投与による呼吸抑制を回避することから、その70%相当のオキシコドン注 150mg/日とした。翌日 (第2病日), NRS 7/10よりオキシコドン注 200mg/日に増量したが、第3病日も NRS 8/10であったため 260mg/日に増量した。1時間量のレスキューでは NRS 8/10から 4/10へと除痛効果は認められていたため、400mg/日まで増量したところ、「増量してから少し痛みは良いが、ま

だ痛みがある」とやや疼痛の軽減が認められた。その一方で、傍大動脈のリンパ節腫大と水腎に由来する背部痛 (NRS 5~8/10) を訴え始めた。第5病日にはレスキュー回数 20回/日と最多になり、オキシコドン注を 500mg/日にしてからはレスキュー回数の頻度は低下したが、レスキューの効果はオキシコドンの増量に比例する程度のもではなかった (NRS 7/10)。水腎症による腎機能低下が認められなかったことから、第6病日にフルビプロフェン 25mg/回×3回/日を使用したところ除痛効果を得た。以後の腎機能への影響を考慮し、第8, 9病日にアセトアミノフェン注 500mg/回を頓用として使用したが効果は限定的であったため、フルビプロフェン 25mg/回×4回/日を継続投与することにした。また、「腰のピリピリす

る痛み」の訴えも出現した。傍大動脈のリンパ節腫大による神経障害性疼痛と考え、あわせてケタミン 100 mg/日の持続投与を開始した。痛みが軽減したことから、痛みに合わせてケタミン（最終用量 250 mg/日、持続静注）とフルルピプロフェン（最終用量 50 mg/回、1日3回）まで漸増したところ、レスキュー回数の頻度低下のみでなく、NRS も 7～8/10 から 5～6/10 に軽減が認められた。患者は第 58 病日に死去した。

症例提示に関しては、個人の特定化を回避するように配慮した。

## 考 察

経口メサドンを中止し他のオピオイド鎮痛薬に変更するには、「メサドンの半減期が  $30.4 \pm 16.3$  時間と長いことから、メサドンを 7 日間あたり 20～50% 減量して他のオピオイド鎮痛薬を低用量から開始する」ことが推奨されている<sup>2)</sup>。また、国内臨床試験の減量方法は、「1 回休業後に 1 日あたりの投与回数を 1 回減じる（1 回投与量は変更しない）」とされている<sup>2)</sup>。しかし、本症例のようにイレウスなどにより、患者の状態から段階的に経口メサドンを減量できないケースも存在する。一方、メサペイン<sup>®</sup>錠適正使用ガイドにおける換算比は、経口モルヒネからメサドンに切り替える場合の換算比であり、経口メサドンから他のオピオイドへの切り替えは想定していない<sup>2)</sup>。NCCN Guidelines<sup>®</sup>では、経口モルヒネから経口メサドンへの換算比を経口メサドンから経口モルヒネへの換算比として使用すべきでないこと、メサドンからの変更は複雑であるため専門家による個々の患者に応じた対応をすべきであることが推奨されている<sup>4)</sup>。換算比に関しては、経口メサドン：経口モルヒネ = 1 : 4.7 とするものや<sup>5)</sup>、経口メサドン：経口モルヒネ = 1 : 6.1 とするものがある<sup>6)</sup>。板倉らが述べているように、換算比率には幅があり、特に高用量では換算比が大きく個々の症例において慎重にオピオイドスイッチングをする必要があることから<sup>6)</sup>、現時点ではデータの集積とエビデンスの構築が望まれる。本症例におけるメサドンからのオピオイドスイッチングであるが、水腎症をきたしていたことからモルヒネの使用は適正ではないと考えた。また、フェンタニル注は投与液量が多くなることから、オキシコドン注を選択した。筆者らは、メサドンの 1 日投与量の  $2/3 \div 7$  割相当量をベースのオキシコドン注の量とし、痛みのコントロールはレスキューでタイトレーションを行いながら調整した。その結果、最終的なオキシコドン注は 500 mg/日であり、換算比はレスキュー回数を 8 回（中央値）とすると、換算比 16.7 であった（定期分の経口モルヒネ 1,000 mg/日 + レスキュー 8 回分の経口モルヒネ 333 mg/日 = 1,333 mg/日、 $1,333 \text{ mg/日} \div \text{経口メサドン } 80 \text{ mg/日} \div 16.7$ ）。メサドンからオキシコドン注

にスイッチング後の使用オピオイド量が増加したが、メサドンから他オピオイドにスイッチングした際にオピオイド換算した使用量が多くなることは複数報告されている<sup>7-9)</sup>。その理由として、メサドンによる NMDA 受容体阻害作用の可能性が指摘されている<sup>10)</sup>。

板倉らは、経口メサドンから他の強オピオイド鎮痛薬にスイッチングしてからは、4 日目前後で持続注入量は概ね安定するが、1 週間まで綿密に観察・調整することを推奨している<sup>6)</sup>。本症例でも第 5 病日でオキシコドン注の投与量は安定したが、痛みの性状に合わせて第 6 病日にフルルピプロフェンを、第 9 病日にケタミンを追加・調整することによって、さらなる除痛効果を得た。最初からアセトアミノフェンなどの鎮痛薬を併用しなかったのは、オキシコドン注にスイッチングする直前に鎮痛剤を要していなかったためであり、まずオキシコドン注によるタイトレーションを行うのが適切と考えた。また、肛門奥の疼痛は神経障害性疼痛の可能性もあり、それがメサドンの NMDA 受容体阻害作用により緩和されていた可能性も考えられたが、オキシコドン注にスイッチングすると同時にケタミンを併用するのは適切ではないと判断した。その理由としては、オキシコドン注の効果・副作用が正確に把握できないことや、ケタミンの併用により呼吸抑制を生じやすくなる可能性があることが挙げられた。ケタミンとメサドンはともに呼吸抑制を生じるため、慎重に使用する必要がある<sup>11-15)</sup>。したがって、呼吸抑制を生じやすい薬剤とメサドンの使用時期が重なるときは、痛みの性状や使用薬剤の効果・副作用をみて段階的に使用するのが適切であると考えられた。

今回は、用量調整が必要となるような肝・腎機能の低下や、疑わしい薬物相互作用は認められなかった。また、尿 pH はほとんど 6.0～6.5 と大きな変動はなく、薬物動態に関する影響は少なかったと考えられた。しかし、臨死期では肝・腎機能の低下や、鎮痛薬、鎮痛補助薬などの使用も考えられるため、これらの影響も考慮した疼痛管理が必要と考えられた<sup>16)</sup>。

## 結 語

イレウス症例に対し、高用量の経口メサドンからオキシコドン注にオピオイドスイッチングをした。メサドンとオピオイド鎮痛薬の換算比は確立しておらず、換算比率も一律ではない。また、メサドンは作用時間も長いことから、高用量メサドンから他のオピオイド鎮痛薬に変更する際は、メサドン導入前のオピオイド量を参考に、効果や呼吸抑制を考慮してレスキューを併用しながらタイトレーションしていくのが現実的であると考えられた。

利益相反 (COI) : なし。

## 文 献

- 1) 帝國製薬, TERUMO, メサペイン<sup>®</sup>錠安全性評価委員会監修. メサペイン<sup>®</sup>錠適正使用ガイド第二版. 2013: 25-38.
- 2) 帝國製薬, TERUMO, メサペイン<sup>®</sup>錠安全性評価委員会監修. メサペイン<sup>®</sup>錠適正使用ガイド第二版. 2013: 42-52.
- 3) 日本緩和医療薬学会. 緩和医療薬学, 2013, 南江堂, 東京.
- 4) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>) Adult Cancer Pain. 2015; 1: PAIN-E 10-11.
- 5) Walker PW, Palla S, Bruera E, et al. Switching from methadone to a different opioid: What is the equianalgesic dose ratio? *J. Palliat. Med.* 2008; 11: 1103-1108.
- 6) 板倉崇泰, 松田良信, 岡山幸子, 他. メサドンから他のオピオイド鎮痛薬への切り替えに関する検討—メサドンが飲めなくなったらどうするか—. *Palliat. Care Res.* 2015; 10: 245-250.
- 7) Mercadante S, Ferrera P, Villari P, et al. Rapid switching between transdermal fentanyl and methadone in cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5229-5234.
- 8) Mercadante S, Ferrera P, and Adile C. Switching from methadone to tapentadol for cancer pain. *J. Pain Symptom Manage.* 2012; 44: e3-5.
- 9) Glue P, Cape G, Tunnicliff D, et al. Switching opioid-dependent patients from methadone to morphine: Safety, tolerability, and methadone pharmacokinetics. *J. Clin. Pharmacol.* 2016; 56: 960-965.
- 10) Mercadante S, Ferrera P, Villari P, et al. Frequency, indications, outcomes, and predictive factors of opioid switching in an acute palliative care unit. *J. Pain Symptom Manage.* 2009; 37: 632-641.
- 11) 第一三共. ケタラール<sup>®</sup>筋注用 500 mg 添付文書 (2014 年 8 月改訂 (第 10 版)).
- 12) 第一三共. ケタラール<sup>®</sup>静注用 50 mg ケタラール<sup>®</sup>静注用 200 mg 添付文書 (2014 年 8 月改訂 (第 11 版)).
- 13) 日本麻酔科学会編. 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第 3 版. 2009; 82-85.
- 14) 帝國製薬, TERUMO, メサペイン<sup>®</sup>錠安全性評価委員会監修. メサペイン<sup>®</sup>錠適正使用ガイド第二版. 2013: 53-71.
- 15) Hunt G and Bruera E. Respiratory depression in a patient receiving oral methadone for cancer pain. *J. Pain Symptom Manage.* 1995; 10: 401-404.
- 16) 国分秀也, 富安志郎, 丹羽 滋, 他. メサドンの臨床薬物動態. *Palliat. Care Res.* 2014; 9: 401-411.

## A Case Report of a Patient Switching from High-Dose Methadone to Injectable Oxycodone Preparation

Atsushi MIURA<sup>\*1, \*2</sup>, Ryo YAMAMOTO<sup>\*1, \*3</sup>, Keisuke SHINOHARA<sup>\*1, \*2</sup>,  
Naomi KITAHARA<sup>\*1, \*4</sup>, Nami OHTSUKA<sup>\*1, \*4</sup>, and Yoshinori MIYATA<sup>\*5</sup>

<sup>\*1</sup> Palliative Care Team, Saku Central Hospital Advanced Care Center,  
3400-28, Nakagomi, Saku 385-0051, Japan

<sup>\*2</sup> Department of Pharmacy, Saku Central Hospital Advanced Care Center,  
3400-28, Nakagomi, Saku 385-0051, Japan

<sup>\*3</sup> Department of Palliative Medicine, Saku Central Hospital Advanced Care Center,  
3400-28, Nakagomi, Saku 385-0051, Japan

<sup>\*4</sup> Department of Nursing, Saku Central Hospital Advanced Care Center,  
3400-28, Nakagomi, Saku 385-0051, Japan

<sup>\*5</sup> Department of Medical Oncology, Saku Central Hospital Advanced Care Center,  
3400-28, Nakagomi, Saku 385-0051, Japan

**Abstract:** As the conversion ratio from methadone to a different opioid has not been established, it is difficult to switch from one opioid to another effectively and safely. A woman who had developed intestinal obstruction was admitted to hospital. Because oral administration was impossible, the opioid was switched from high-dose methadone to intravenous oxycodone. The dose of oxycodone was determined by the 70% dose of opioids administered prior to the introduction of methadone. In switching from one opioid to another, it is practical to start the alternative opioid at a lower dose with rescue dosing and titrate, paying attention to adverse events such as respiratory depression.

**Key words:** methadone, opioid switching, oxycodone