

[短 報]

## ヒドロモルフォンによるオピオイド誘発性痛覚過敏に対し メサドンにスイッチングを行い有効であった造血腫瘍患者の1例

杉 富行<sup>\*1</sup> 西上 泰生<sup>\*1</sup> 才郷 博久<sup>\*1</sup>  
花井 誉<sup>\*1</sup> 山本英一郎<sup>\*2</sup> 江川健一郎<sup>\*2</sup>  
廣橋 猛<sup>\*2</sup> 高島 啓輔<sup>\*1</sup> 萩原 政夫<sup>\*3</sup>

\*1 永寿総合病院薬剤科

\*2 永寿総合病院緩和ケア科

\*3 永寿総合病院血液内科

(2020年2月7日受理)

**【要旨】** 筆者らは、高用量のヒドロモルフォンによるオピオイド誘発性痛覚過敏を疑った造血器腫瘍患者に対してメサドンにスイッチし、オピオイド必要量が著しく低下した症例を経験した。ヒドロモルフォンによるオピオイド誘発性痛覚過敏の報告は少ないが、高用量かつレスキュー投与で無効または増悪する場合はオピオイド誘発性痛覚過敏を疑い、メサドンへのスイッチングを行うことが有効な治療選択肢の一つであると考えられた。

**キーワード：**ヒドロモルフォン, オピオイド誘発性痛覚過敏, オピオイドスイッチング

### 緒 言

海外では1920年代から使用されていたヒドロモルフォン塩酸塩製剤（以下、ヒドロモルフォン）が、本邦では2017年6月に経口製剤、2018年5月に注射製剤として販売され、オピオイド製剤の選択肢が増えた。

ヒドロモルフォンは主にグルクロン酸抱合によって代謝され<sup>1)</sup>、CYPを介さないことから、造血器腫瘍患者に頻繁に使用されるアゾール系抗真菌薬との相互作用が少なく、当院血液内科で多く使用されるオピオイドの一つである。オピオイドによる副作用の一つとしてオピオイド誘発性痛覚過敏 (opioid-induced hyperalgesia: OIH) があるが、緩和ケアに専門的に従事しない医療関係者には広く知られていないのが現状である。

今回、骨髄繊維症から急性骨髄性白血病へ進展し難治性下肢の骨痛を有する患者に対し、高用量ヒドロモルフォンを投与しても疼痛コントロールが得られず、レスキュー投与で除痛が得られずむしろ疼痛が悪化したことから、オピオイド誘発性痛覚過敏を疑い、メサドンにオピオイドスイッチングを行い疼痛コントロールが得られた症例を経験したので報告する。

### 症 例

#### 1. 患 者

58歳, 女性.

#### 2. 診 断

二次性骨髄繊維症, 骨髄異形成症候群, 急性骨髄性白血病.

#### 3. 既 往 歴

高血圧, 成人発症スティール病.

#### 4. 現 病 歴

2010年7月に本態性血小板血症と診断され、ヒドロキシカルバミドにより血小板数のコントロールを行っていた。2015年1月より末梢血に芽球が出現し、骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍 (MDS/MPN) への移行を認めていたが、2017年9月の検査で骨髄繊維症と診断された。2018年3月ごろから血小板数の上昇を認めるとともに、下肢に皮下腫瘍と疼痛が出現し、セレコキシブ 200 mg/日、アセトアミノフェン 2,000 mg/日の投与を開始した。その後、経時的に疼痛が増強し、2018年7月の検査で末梢血の芽球増加を認め、2018年8月に連日の発熱と全身の疼痛のため入院した。芽球も20%を超えていることから、MDSから急性骨髄性白血病 (AML) への移行と診断された。AMLに対しCA療法 (アクリルピシン+シタラビン併用療法) を8月28日から開始した。疼痛に対しては11月より緩和ケアチームが介入し、コントロールは良好となったが、2019年1月下旬から芽球の増加とともに疼痛も増強し、オキシコドンの投与を開始した。3月に一

問合先：杉 富行 〒110-8645 東京都台東区東上野2-23-16  
公益財団法人ライフ・エクステンション研究所付属永寿総合病院  
薬剤科

E-mail : tomiyuki893@gmail.com

時転院し、再入院となった3月25日には、オキシコドン徐放錠110mg/日、レスキューとしてオキシコドン散15mg/回まで増加した。3月末に芽球は40%を超え、それに伴い急激に疼痛が悪化したためレスキューを1日8～10回使用した。3月25日にレスキュー回数が増えたためオキシコドンの増量も緩和ケアチームと検討したが、AML寛解導入療法に伴い感染予防にアゾール系抗真菌薬を使用するため、アゾール系抗真菌薬と相互作用の少ないヒドロモルフォンにスイッチすることとした。1日のオキシコドン投与量が230～260mg（ヒドロモルフォン換算で69～78mg相当）であることから製剤の規格と安全係数を考慮し、ベースを50%の増量とし、ヒドロモルフォン徐放錠48mg/日、レスキューとしてヒドロモルフォン錠6mg/回にスイッチした（オキシコドンとヒドロモルフォンの換算比10:3として算出）。しかし、疼痛は改善せず、3月27日にはヒドロモルフォン徐放錠72mg/日とレスキュー108mg（レスキュー12mgを1日9回使用）投与となり、ヒドロモルフォン総投与量が180mg/日まで増加した。タイトレーションを行うため、ヒドロモルフォン注へ変更する方針となった。投与量は、疼痛が強く、レスキュー使用分を上乗せし、ベースを約67%の増量とし（ヒドロモルフォン経口と注射の換算比は5:1として算出）、3月28日からヒドロモルフォン注24mg/日、レス

キュー1.5mg/回に変更した。また、同日からAML寛解導入療法の開始となった。その後のヒドロモルフォン注のベース量と総投与量の推移を図1、NRSと芽球の推移を図2、ヒドロモルフォン注レスキュー量とレスキュー回数を図3に示す。図2に示すように、芽球の低下とともに疼痛も改善し、ヒドロモルフォンの投与量も減少した。5月6日からレスキュー使用回数を1日6回に増加、5月9日ベースのヒドロモルフォン注を増量した。いったん落ち着いたものの徐々にレスキュー回数は増え、5月22日までにベース36mg/日、レスキュー1.5mg/回まで増量した。5月25日一時転院となり、5月27日再入院した。5月28日に急激に疼痛が増悪しNRS10となり、レスキュー投与しても改善は得られず、アセトアミノフェン注500mgを投与するとNRS4まで低下した。5月29日レスキューを1.75mg/回へ増量したが、レスキュー投与で疼痛は改善せず、むしろ疼痛の増悪があり、このときもアセトアミノフェン注500mgを投与すると疼痛は軽減した。芽球の上昇はなく病態による疼痛悪化は積極的には考えられないことを、緩和ケアチームに報告した。5月30日に緩和ケアチームによりOIHを疑いメサドンへの切り替えの方針となり、ヒドロモルフォンを1/3ずつメサドンに変更し、3週間でメサドンに完全に置き換えることとした。

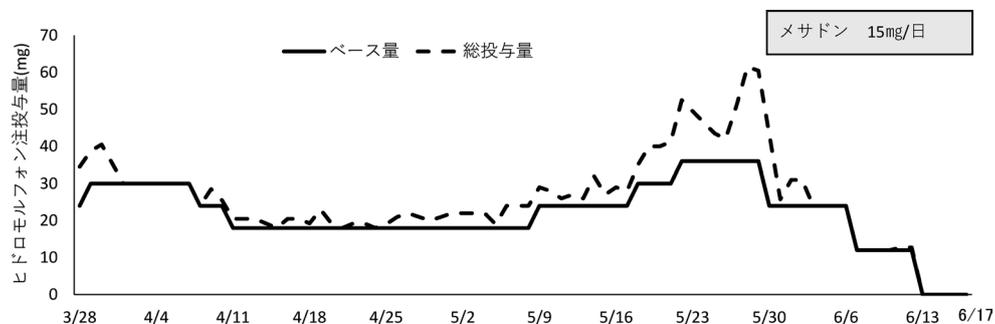


図1 ヒドロモルフォン注開始後のヒドロモルフォン注ベース量と1日の総投与量、メサドン投与量の推移。総投与量はヒドロモルフォン注ベース量とレスキュー投与量を合わせた1日量を示した。

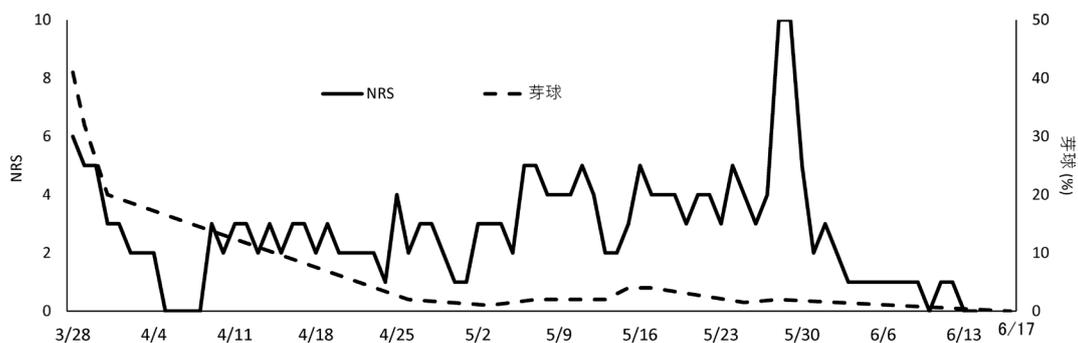


図2 ヒドロモルフォン注開始後のNRSと芽球の推移。NRSは1日の中で最も高い値を示した。

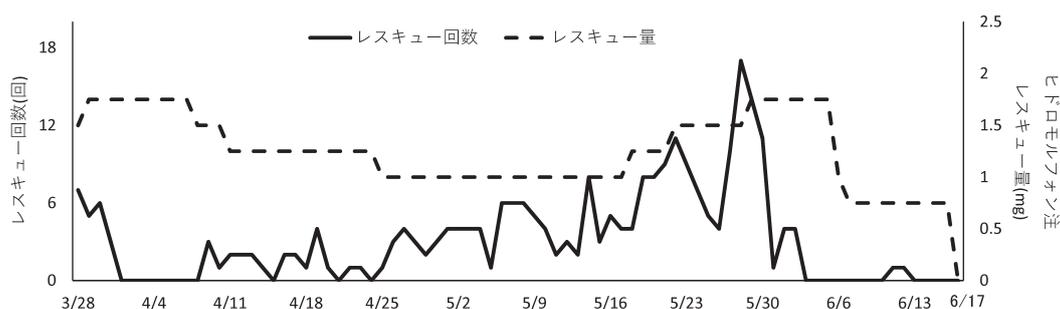


図3 ヒドロモルフォン注開始後のヒドロモルフォン注のレスキュー回数とレスキュー量の推移. ヒドロモルフォン注レスキュー量は1回量.

### 5. メサドンへの切り替え後の経過

5月30日メサドン 15mg/日服用開始, ヒドロモルフォン注を 36mg/日から 24mg/日に減量した. 翌日からレスキュー回数は減り始め, 6月4日にはレスキューを使用せず経過した. 6月6日疼痛が非常に改善しており, メサドンを増量せず, ヒドロモルフォン注を 12mg/日に減量した. その後もレスキューの使用はなく, 6月13日にはベースは終了とし, レスキューのみとした. 6月17日までに2度レスキューの使用を認めたが, NRS 1と安定しているため, ヒドロモルフォン注のレスキューも終了した. その後, ベースはメサドン 15mgのままレスキューはヒドロモルフォン錠 4mgに変更し, レスキューの使用なく疼痛管理が良好となった.

### 6. 倫理的配慮

症例提示にあたり患者への同意を取得し, 個人の特定化を回避するように配慮した.

## 考 察

本邦では OIH の認知度は低いものの海外, 特に米国では, 慢性疼痛に対しオピオイドを長期使用する患者で問題となっている<sup>1,2)</sup>. しかしながら, 本邦を含め海外でも, ヒドロモルフォンによる OIH の報告は非常に限られている. また, ヒドロモルフォンによる OIH に対しオピオイドスイッチングが有効であった報告はなく, 今回の報告が最初であると考えられる.

OIH は, 慢性疼痛に対して使用されたモルヒネ, オキシコドン, 外科的手術の麻酔として用いられたレミフェンタニルなどでの報告が多い<sup>3)</sup>. しかし, 健常人ボランティアの実験など短期間のオピオイド使用後にも生じるとの報告や<sup>2)</sup>, 今回の症例で用いたメサドンでも症例は少ないものの報告を認めている<sup>4)</sup>. OIH の正確なメカニズムはまだ解明されてはいないが, 中枢グルタミン作動性システム<sup>5)</sup>や N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体<sup>6)</sup>が関係していると考えられている. OIH が発現した際の治療としては, メサドンや他のオピオイドへのスイッチが推奨

されている<sup>7)</sup>. 特に OIH のメカニズムとして NMDA 受容体が関与することが考えられており, NMDA 拮抗作用のあるメサドンを使用した報告が多い<sup>8-10)</sup>. 他には, NMDA 拮抗作用をもつケタミン<sup>11-13)</sup>やデキストロメトルファン<sup>14)</sup>, COX-2 阻害剤の併用<sup>15,16)</sup>なども報告されている.

本症例は MDS を背景にもち, 骨髄繊維症から AML へ進展, 芽球の増加に伴って下肢の骨痛を中心とする全身の疼痛を認め, 治療により芽球が低下すると疼痛も改善するという経過であった. AML 寛解導入療法を施行し, その後は芽球の低下, 疼痛の改善を認めていた. MDS を背景にもつことから, AML 寛解導入療法後白血球や赤血球数がなかなか上がらず, すぐに地固め療法を行うことができなかったが, その間も芽球の上昇はなく, 病勢はコントロールされていた. しかしながら, 5月上旬からヒドロモルフォン投与量が徐々に増え, 5月下旬にはヒドロモルフォンのレスキューを使用しても疼痛は改善せず, アセトアミノフェン注投与で疼痛が改善する状況であった. 主治医と担当薬剤師から病態的に疼痛の悪化はあまり考えられないことが緩和ケアチームに伝えられ, 緩和ケアチームは, ヒドロモルフォンや他の併用薬剤使用状況 (図4) と疼痛状況から OIH の可能性を考えメサドンにスイッチした. ヒドロモルフォン注とメサドンへの用量換算は, NCCN ガイドライン<sup>16)</sup>, インタビューフォーム<sup>17)</sup>を参照して, ヒドロモルフォン注 12mg に対しメサドン 15mg とし, 3週に分けて変更することとした.

メサドンを開始しヒドロモルフォン注のベース量を減量したところ, 翌日から疼痛の改善を認め, レスキュー使用1回へ低下した. また, 最終的にはメサドン 15mg で疼痛コントロールが得られ, オピオイドの必要量としてもモルヒネ経口換算で 1,500mg/日から 300mg/日<sup>16)</sup>へと大幅に軽減でき, メサドンへのスイッチが有効であったと考えられた.

また, 本症例のように複雑な病態であり, 疼痛状況についての理解が難しく, OIH という本邦で知られていないオピオイドの副作用に対応するためには, 主科と緩和ケア

アムロジピン錠2.5mg/分1													
ランソプラゾールOD錠15mg/分1													
ST合剤(バクタ®) 1錠/分1													
プレドニゾン錠20mg/分1													
ゾルピデム錠5mg/分1													
オランザピン錠5mg/分1													
ルビプロストンカプセル24 µg/分2													
ナルデメジン錠0.2mg/分1													
アセトアミノフェン錠2800mg/分4							アセトアミノフェン注700mg/回 1日4回						
アセトアミノフェン注500mg/回 疼痛時													
5/1	5/5	5/9	5/13	5/17	5/21	5/25	5/29	6/2	6/6	6/10	6/14	6/17	

図4 併用薬剤の推移

チームの連携が非常に重要であると考えられた。

## 結 語

OIHは、疼痛に対し高用量のオピオイドを使用した際に、増量にもかかわらず改善が得られず、レスキュー投与を行った結果、むしろ増悪する場合には、考慮すべきオピオイドによる副作用の一つである。OIHを疑った場合には、本症例のように緩和ケアチームの関わりのもとにメサドンをはじめとした他のオピオイドへのスイッチングを行うことは、有効な治療法の一つとなりうると考えられた。

利益相反：すべての著者に申請すべき利益相反なし。

## 文 献

- 1) Wright AW, Mather LE, and Smith MT. Hydromorphone-3-glucuronide: A more potent neuro-excitant than its structural analogue, morphine-3-glucuronide. *Life Sci.* 2001; 69(4): 409-420.
- 2) Chu LF, Angst MS, and Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: Molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin. J. Pain* 2008; 24: 479-496.
- 3) Angst MS and Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: A qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006; 104: 570-587.
- 4) Higgins C, Smith BH, and Matthews K. Evidence of opioid-induced hyperalgesia in clinical populations after chronic opioid exposure: A systematic review and meta-analysis. *Br. J. Anaesth.* 2019; 122(6): 114-126.
- 5) Compton P, Charuvastra VC, and Ling W. Pain intolerance in opioid-maintained former opiate addicts: Effect of long-acting maintenance agent. *Drug Alcohol Depend.* 2001; 63: 139-146.
- 6) Li X, Angst MS, and Clark JD. A murine model of opioid-induced hyperalgesia. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2001; 86: 56-62.
- 7) Silverman S. Opioid induced hyperalgesia: Clinical implications for the pain practitioner. *Pain Physician* 2009; 12: 679-684.
- 8) Wordliczek J, Kotlińska-Lemieszek A, Leppert W, et al. Pharmacotherapy of pain in cancer patients — Recommendations of the Polish Association for the Study of Pain, Polish Society of Palliative Medicine, Polish Society of Oncology, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy and Association of Polish Surgeons. *Pol. Przegl Chir.* 2018; 90(4): 55-84.
- 9) Mercadante S and Arcuri E. Hyperalgesia and opioid switching. *Am. J. Hosp. Palliat. Care* 2005; 22: 291-294.
- 10) Axelrod DJ and Reville B. Using methadone to treat opioid-induced hyperalgesia and refractory pain. *J. Opioid Manag.* 2007; 3: 113-114.
- 11) Chung KS, Carson S, Glassman D, et al. Successful treatment of hydromorphone-induced neurotoxicity and hyperalgesia. *Conn. Med.* 2004; 68: 547-549.
- 12) Winbroum AA. A single small dose of postoperative ketamine provides rapid and sustained improvement in morphine analgesia in the presence of morphine-resistant pain. *Anesth. Analg.* 2003; 96(3): 789-795.
- 13) Eilers H, Philip LA, Bickler PE, et al. The reversal of fentanyl-induced tolerance by administration of "small-dose" ketamine. *Anesth. Analg.* 2001; 93(1): 213-214.
- 14) Joly V, Richebe P, Guignard B, et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology* 2005; 103(1): 147-155.
- 15) Galer BS, Lee D, Ma T, et al. Morphidex (morphine sulfate/dextromethorphan hydrobromide combination) in the treatment of chronic pain: Three multicenter, randomized, double-blind, controlled clinical trials fail to demonstrate enhanced opioid analgesia or reduction in tolerance. *Pain* 2005; 115(3): 284-295.
- 16) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Adult Cancer Pain. 2019; 3: PAIN-E11-13.
- 17) 第一三共株式会社. ナルベイン注 2 mg, 20 mg インタビューフォーム. 2019; 4: 9-10.

## A Case Report of a Patient with a Hematologic Malignancy Who Was Successfully Switched to Methadone to Treat Opioid-Induced Hyperalgesia by Hydromorphone

Tomiyuki SUGI,<sup>\*1</sup> Yasuo NISHIGAMI,<sup>\*1</sup> Hirohisa SAIGOU,<sup>\*1</sup>  
Homare HANAI,<sup>\*1</sup> Eiichirou YAMAMOTO,<sup>\*2</sup> Kenichirou EGAWA,<sup>\*2</sup>  
Takeshi HIROHASHI,<sup>\*2</sup> Keisuke TAKABATAKE,<sup>\*1</sup>  
and Masao HAGIHARA<sup>\*3</sup>

<sup>\*1</sup> Department of Pharmacy, Eiju General Hospital,  
2-23-16, Higashiueno, Taito-ku, Tokyo 110-8645, Japan

<sup>\*2</sup> Department of Palliative Medicine, Eiju General Hospital,  
2-23-16, Higashiueno, Taito-ku, Tokyo 110-8645, Japan

<sup>\*3</sup> Department of Hematology, Eiju General Hospital,  
2-23-16, Higashiueno, Taito-ku, Tokyo 110-8635, Japan

**Abstract:** The authors experienced a case in which opioid requirements were significantly reduced after switching to methadone for patients with hematopoietic tumors suspected of opioid-induced hyperalgesia due to high-dose hydromorphone. Although there are few reports of opioid-induced hyperalgesia due to hydromorphone, switching to methadone is considered to be an effective treatment option if opioid-induced hyperalgesia is suspected or when pain control cannot be obtained even at high doses.

**Key words:** hydromorphone, opioid-induced hyperalgesia, opioid switching