

[短 報]

緩和ケアチームの支援により難治性神経障害性疼痛に メサドンが有効であった1例

山田 正実^{*1,*2,*3} 地丸 裕美^{*2} 渡邊 美貴^{*1}
松村千佳子^{*1,*2,*3} 鎌田 実^{*1} 高橋 一栄^{*2}

^{*1} 大阪府済生会野江病院緩和ケアチーム

^{*2} 大阪府済生会野江病院薬剤科

^{*3} 京都薬科大学臨床薬学教育研究センター

(2017年10月22日受理)

【要旨】 筆者らは、高用量モルヒネ注射でも軽減しない難治性神経障害性疼痛を有する患者が、メサドンへスイッチを行ったことで疼痛が軽減した症例を経験した。モルヒネではなくメサドンが有するNMDA受容体拮抗作用、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用により、神経障害性疼痛が軽減したと考えられる。難治性がん疼痛、神経障害性疼痛に対してメサドンは有効な選択肢の一つとなると考えられた。

キーワード：メサドン、神経障害性疼痛、オピオイドスイッチング

緒 言

2013年3月にメサドン塩酸塩錠(以下、メサドン)が発売されて以降、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルなどの強オピオイドでは治療困難な疼痛を伴う各種がん疼痛患者に対して、使用が可能となった¹⁾。メサドンはNMDA受容体拮抗作用、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み作用により²⁾、神経障害性疼痛にも有用であるとの報告がある^{3,4)}。しかし、他の強オピオイド鎮痛薬からの切り替えにおいて、投与量は個々の患者で大幅に異なるため^{5,6)}、他のオピオイドからの切り替えは慎重に行う必要がある。また、呼吸抑制およびQT延長症候群など致死的な有害反応についても報告があり⁷⁾、有効かつ安全にメサドンを使用するためには臨床医だけでなく、薬剤師においてもメサドンの特性を十分に理解する必要がある。今回、難治性神経障害性疼痛を有するがん患者において、モルヒネ持続注射からメサドンへの切り替えに緩和ケアチームが深く関わり、患者の思いに寄り添いながらも、安全かつ良好な神経障害性疼痛の緩和を得ることができた1例を経験したので報告する。

症 例

1. 症 例

66歳、男性。

2. 病 名

肝細胞がん、多発骨転移。

3. 既 往 歴

高血圧、冠攣縮性狭心症。

4. 現 病 歴

2010年3月に肝細胞がんと診断され、原発巣に対して経皮的ラジオ波焼灼療法(RFA)、肝動脈化学塞栓術(TACE)、ソラフェニブ治療が施行された。2014年12月のCTにより第7頸椎の骨転移が判明し、除痛目的の放射線療法30Gy/10分割を実施したが、経過中に疼痛の再燃があり、強度変調治療による再照射やストロンチウム内用療法を行った。2016年11月、左手と両足の痺れを生じて撮影したCTにて頸椎(C7)転移の骨外腫瘍の増大が確認され(図1)、神経障害性疼痛に対しプレガバリン投与(150mg/日)を開始した。2016年12月、両腕の強い痺れの訴えに対してオキシコドン内服を導入し、30mg/日へ増量したが右大腿骨転移による右下肢の疼痛が軽減せず、同部位に30Gy/13分割の照射を施行した。左肩と仙骨転移と右大腿骨転移による腰部から右大腿骨にかけての疼痛は持続し、2017年1月から仙骨転移に対して照射を追加し、プレガバリンを300mg/日へ増量した。2017年2月、「左の肩から右足にかけて痛みが走る。動いていたけど足が動かなくなって、足を踏み込む時とか力が入ると痛くなる」との訴えで入院となった。両手の脱力、攣まり立ち不可となるほどの下肢脱力・上下肢の神経障害性疼痛が増悪しており、全身骨転移による神経症状の進行により四肢麻痺が出現していると判断し、オキシコドン注射へ変更、96mg/日まで漸増したが体性痛・神経障害性疼痛と

もに軽減せず、モルヒネ持続静注へ変更し 144 mg/日まで漸増した。増量の過程で体性痛は軽減し、腰部から下肢にかけての体性痛は最大の NRS (Numerical Rating Scale) 2 まで改善した。しかしながら、四肢麻痺が持続し、上下肢の神経障害性疼痛は NRS 10 でまったく軽減することなく、座位保持もできなくなっていた。そこで、難治性神経障害性疼痛改善を期待してメサドンへの変更を検討した。開始前日に心電図検査を実施、QT 間隔・併用薬に問題がないことを確認のうえ、2017 年 3 月メサドンを開始

した。レスキュー薬としては、オキシコドン速放剤を使用することとした。

5. メサドンへの切り替え後の経過

投与開始後、治療効果および副作用を確認するため、レスキュー薬の服用回数、体性痛の NRS、神経障害性疼痛の NRS、神経障害性疼痛の部位、悪心、呼吸状態、動悸、便秘、眠気について評価を行った。副作用については STAS-J (Support Team Assessment Schedule 日本語版) を用いた。モルヒネ持続静注からメサドンへの切り替え方法は、「メサペイン[®]錠適正使用ガイド」ののっとり、先行投与しているモルヒネ持続静注を中止して、その後メサドンを開始する stop & go 法を採用した。「適正使用ガイド」の換算比率では 30 mg/日であるが、当施設において使用経験の少ない薬剤であるため 15 mg/日から開始、メサドンの血中濃度が安定する 1 週間以上の間隔をあけて段階的な増量を行った (図 2)。副作用の出現がないことを確認し、メサドン開始後 8 日目に 20 mg/日へ増量した。切り替え後 14 日を経過した頃から体性痛の NRS と神経障害性疼痛の NRS に変化がみられ、神経障害性疼痛を自覚する部位の減少がみられた。メサドン開始前のモルヒネ持続静注の際には、NRS 0~2 であった体性痛は NRS 8 と悪化していたが、20 mg/日に増量後 5 日目 (メサドン開始 12 日目) より神経障害性疼痛の軽減 (NRS 7)

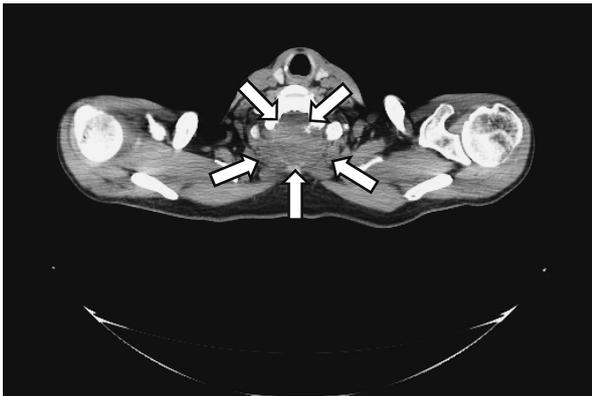


図 1 メサドン開始前の胸部 CT 画像。第 7 頸椎後方成分に溶骨性変化と骨外腫瘍を認める (矢印)。

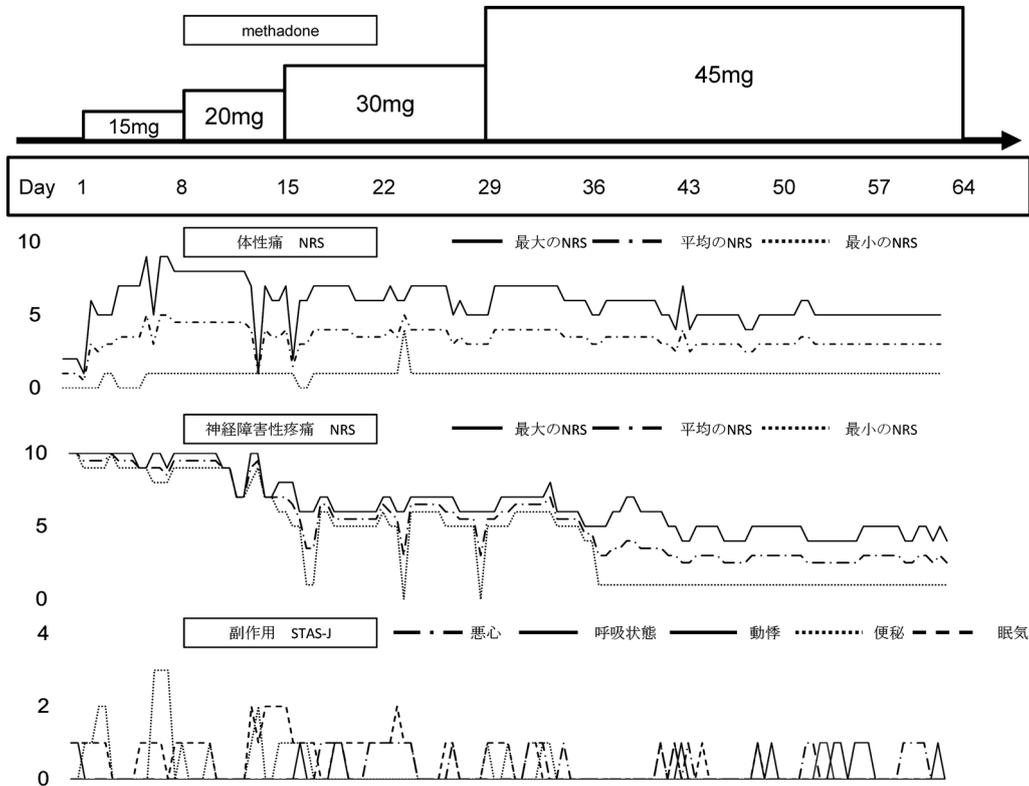


図 2 メサドン 1 日投与量、痛みスコアと副作用の程度の変化。NRS: Numerical Rating Scale, STAS-J: Support Team Assessment Schedule 日本語版。

がみられたため、メサドン開始15日目に30mg/日に増量した。

評価項目について患者に毎日聞き取りを行う中で、段階的に神経障害性疼痛を有する部位と程度が軽減していく様子が確認できた(図3)。開始前から排便コントロールは定期的な浣腸で実施されており、悪心等切り替えによる副作用の出現はみられなかった。メサドン開始当初、神経障害性疼痛によりベッド上で座位になることができなかったが、神経障害性疼痛の部位と程度の軽減に伴い座位になることができるようになった。患者と車椅子での外出を目標とし、メサドン開始28日目に達成した。体性痛の最大のNRSが5と軽減し、神経障害性疼痛の範囲の軽減もみられメサドンは有効と判断したが、神経障害性疼痛のNRSはまだ高く有害事象もなかったため、メサドン開始29日目に45mg/日へ増量した。レスキュー薬のオキシコドン速放剤10mgを服用しても神経障害性疼痛はNRS5より低下する日が少なかったが、45mg/日へ増量後1週間頃

より最小のNRSは1まで低下し、脊髄麻痺は徐々に進行したがFRANKEL分類C程度にとどまり、痛みを感じない時間が確保できるようになった。患者の内服量の減量希望に対して、神経障害性疼痛がNRS5まで改善したためメサドン開始56日目にプレガバリンの内服を中止したが、翌日には神経障害性疼痛の増悪の訴えとメサドンへの切り替え後、体性痛・神経障害性疼痛に対して0~3回/日の使用頻度であったレスキュー薬のオキシコドン速放剤10mgの服用回数が4回/日と増加したため再開となった。再開後には中止前同様の鎮痛効果が得られ、メサドン開始63日目に緩和ケア病棟を有する病院に転院となった。

6. 倫理的配慮

症例提示にあたり、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準じ、大阪府済生会野江病院の倫理委員会の承認を得て、患者へは書面により同意を得た。

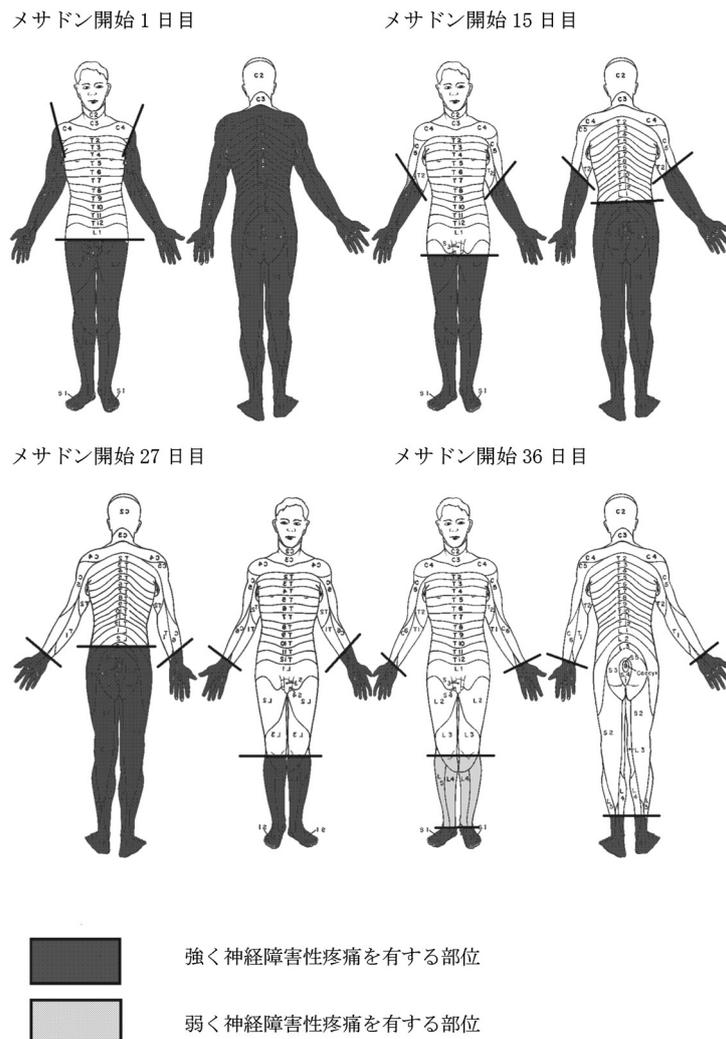


図3 神経障害性疼痛の部位の経過.

考 察

メサドンが神経障害性疼痛に有効であった報告はされているものの、非がん患者の神経障害性疼痛に対しての報告が多く⁸⁻¹¹⁾、がん疼痛患者の神経障害性疼痛に対しての報告は少ない。

メサドンは、他の強オピオイド鎮痛薬にはないNMDA受容体拮抗作用、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み作用をあわせもつことにより、難治性がん疼痛と神経障害性疼痛に効果が期待されている。その一方、心電図上のQT延長、torsades de pointesを含む心室頻拍などの不整脈や、遅発性の呼吸抑制といった重篤な副作用の可能性があり、その適応には慎重を期する必要がある。そのためわが国では、既存の強オピオイド鎮痛薬を使用しても難治性のがん性疼痛に対してのみ、適応が限定されている。

本症例では、肝細胞がん多発骨転移による難治性がん疼痛、神経障害性疼痛を有したため、高用量モルヒネ注射を使用した。神経障害性疼痛の緩和においては不十分であった。特に頸椎脊髄障害による強い神経障害性疼痛の訴えのあった本症例は、メサドンへの切り替えの適応となる症例であると考えられた。

本症例では、肝細胞がん多発骨転移・頸椎転移による両上肢・両下肢の神経障害性疼痛に対してメサドンを使用することで、両上肢の神経障害性疼痛の部位は手指先へ、両下肢の神経障害性疼痛の部位は膝下へと軽減し、全体のNRSは10から5へと改善した。さらに、神経障害性疼痛の増悪により座位の姿勢を保持することができなかったが、メサドン開始後28日目で車椅子へ移乗し、自走ができるまでになった。このことから、モルヒネ注射にはないNMDA受容体拮抗作用、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み作用によるものであった可能性が考えられる。

しかしながら、モルヒネ注射でNRS 2まで改善できていた体性痛は、メサドンへ変更することで増強し、45mg/日まで増量しても最大のNRS 5が残る結果となった。さらに増量することで改善する可能性もあったが、患者が治療効果に満足して意欲的にリハビリに取り組んだことにより、増量せずに45mg/日を継続した。また、メサドンへのスイッチにより鎮痛補助薬を減量できたという報告¹²⁾もあり、本症例でも鎮痛補助薬のプレガバリンの中止を試みた。中止後の神経障害性疼痛の増悪により再開に至った。今回の症例では、プレガバリンとモルヒネで除痛する

ことができなかった神経障害性疼痛はモルヒネをメサドンへスイッチすることで改善されたと考えられた。

結 語

骨転移による神経障害性疼痛は、強オピオイド鎮痛薬を使用しても改善が難しい症状の一つである。本症例のように急激に進行した難治性の神経障害性疼痛に対してメサドンは、緩和ケアチームの関わりのもとに有効な治療法の一つとなりうると考えられた。

すべての著者に申告すべき利益相反なし。

文 献

- 1) 帝國製薬, TERUMO, メサペイン[®]錠安全性評価委員会監修. メサペイン[®]錠適正使用ガイド第二版. 2013: 25-38.
- 2) 日本緩和医療学会 編. 専門家をめざす人のための緩和医療学. 南江堂, 東京, 2014; 76.
- 3) 山口重樹, 橋本智貴, 石川和由, 他. メサドンの可能性と問題点. 臨麻 2014; 38: 1175-1186.
- 4) Gelfman LP and Chai EJ. What special considerations should guide the safe use of methadone? In Goldstein NE and Morrison RS eds. Evidence-based Practice of Palliative Medicine. Philadelphia, 2013; 41-42.
- 5) Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, et al. Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: What is the equianalgesic dose ratio? J. Clin. Oncol. 1998; 16: 3216-3221.
- 6) Weschules DJ and Bain KT. A systematic review of opioid conversion ratios used with methadone for the treatment of pain. Pain Med. 2008; 9: 595-612.
- 7) Paulozzi LJ, Budnitz DS, and Xi Y. Increasing deaths from opioid analgesics in the United States. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2006; 15: 618-627.
- 8) Moulin DE, Palma D, Watling C, et al. Methadone in the management of intractable neuropathic noncancer pain. Can. J. Neurol. Sci. 2005; 32: 340-343.
- 9) John SM, John B, and Tim PN. Low-dose methadone has an analgesic effect in neuropathic pain: A double-blind randomized controlled crossover trial. Palliat. Med. 2003; 17: 576-587.
- 10) Nadege A, Dominique D, Aline B, et al. Management of chronic neuropathic pain with methadone: A review of 13 cases. Clin. J. Pain 2005; 21: 364-369.
- 11) Bruno G, Abdulaziz A, and Gil S. Methadone in the treatment of neuropathic pain. Pain Res. Manage. 2003; 8: 149-154.
- 12) Yosuke S, Nobuhiro S, Masahiro O, et al. A retrospective study on the effectiveness of switching to oral methadone for relieving severe cancer-related neuropathic pain and limiting adjuvant analgesic use in Japan. J. Palliat. Med. 2016; 19: 1051-1059.

A Case Report Regarding the Efficacy of Methadone for the Treatment of Severe Neuropathic Cancer Pain with Supportive Care by a Palliative Care Team

Masami YAMADA^{*1, *2, *3}, Yumi JIMARU^{*2}, Miki WATANABE^{*1},
Chikako MATSUMURA^{*1, *2, *3}, Minoru KAMATA^{*1}, and
Kazushige TAKAHASHI^{*2}

^{*1} Palliative Care Team, Osaka-fu Saiseikai Noe Hospital,
1-3-25, Furuichi, Joto-ku, Osaka 536-0001, Japan

^{*2} Department of Pharmacy, Osaka-fu Saiseikai Noe Hospital,
1-3-25, Furuichi, Joto-ku, Osaka 536-0001, Japan

^{*3} Education and Research Center for Clinical Pharmacy, Kyoto Pharmaceutical University,
5, Misasagi-Nakauchi-cho, Yamashina-ku, Kyoto 607-8414, Japan

Abstract: We herein report a case in which refractory neuropathic cancer pain, which could not be relieved by high-dose intravenous morphine, improved after administering methadone. The pain relief was probably achieved due to the effect of methadone, besides an opioid receptor-mediated effect, an additional effect on *N*-methyl-D-aspartate receptor and Serotonin and Norepinephrine reuptake inhibitor. This case suggested that methadone may be a viable choice for the treatment of refractory and neuropathic pain.

Key words: methadone, neuropathic pain, opioid switching