

[短 報]

メサドンからオキシコドン注へ変更し、再度メサドンへの切り替えが可能であった1例

大内 竜介^{*1,*2} 薄井 健介^{*1,*2} 岡田 浩司^{*1,*2} 倉田奈央子^{*2}
 鈴木 清寿^{*3} 長尾 宗紀^{*3} 児山 香^{*3} 渡辺 善照^{*1,*2}

*1 東北医科薬科大学薬学部病院薬剤学教室

*2 東北医科薬科大学病院薬剤部

*3 東北医科薬科大学病院がん治療支援(緩和)科

(2020年10月15日受理)

【要旨】メサドンは他のオピオイド鎮痛薬への換算比が確立しておらず、内服が継続できなくなった際のスイッチングが困難であることが知られている。今回、激しい悪心により経口メサドンの継続が困難となったため、メサドン導入前のオピオイド量の80%相当のオキシコドン注に変更し、レスキューを併用しながらタイトレーションを行った。その後、消化器症状は軽快したため再度経口メサドンへ切り替え、外来で化学療法を継続できた。

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

メサドンは本邦において2013年に発売されたオピオイド鎮痛薬であり、オピオイド μ 受容体に対する作用に加えてN-methyl-D-aspartate (NMDA)受容体阻害作用を有するため、他のオピオイド鎮痛薬でのコントロールが困難な難治性のがん性疼痛に対し使用されている¹⁾。しかし、現在本邦で承認されている剤形は錠剤のみであり、内服継続が困難となった際には他のオピオイド鎮痛薬への切り替えが必要となる。加えて、血中濃度半減期が長いことや薬物代謝酵素の自己誘導、尿のアルカリ化によるメサドンの排泄遅延など尿中pHの影響、他のオピオイド鎮痛薬との正確な換算比が確立されていないことから、安全かつ効果的な切り替えを行う際には十分な注意が必要となる²⁾。

今回われわれは、経口メサドンからオキシコドン注への変更を行い、再度経口メサドンへ切り替えたのち自宅へ退院し、外来での化学療法を継続できた症例を経験した。これまでメサドンは、WHO三段階除痛ラダーにおいて第三段階とは他のステップ、実質的な第四段階に位置づけられており、メサドンから他のオピオイドへの切り替えについては想定されておらず³⁾、メサドンの中止、切り替えに関する報告はあるものの、多くは臨死期の患者が対象となっている^{4,5)}。しかしながら、「第3期がん対策推進基本計画」(平成30年3月閣議決定)においても早期からの緩和ケアが推奨されており、今後は比較的早い段階からの

メサドンの導入と、それに伴う経口メサドンから他のオピオイド鎮痛薬への変更、そして、再度経口メサドンへの切り替えが必要となる症例が増加していくことが予想される。そのため、投与法を検討するうえで参考になるものと考え、ここに報告する。

本症例を報告するにあたり、患者本人の同意は得ていないが、「症例報告を含む医学論文及び学会研究会発表における患者プライバシー保護に関する指針」(外科関連学会協議会)を遵守し、東北医科薬科大学病院(当院)の倫理審査委員会の承認を得た(承認番号:2020-4-016)。

症 例

患 者：初診時60歳代、男性。

診 断：盲腸がん(Stage IV)、腹膜播種、多発肝転移。

現病歴：腹痛、嘔吐を主訴に当院救急外来を受診、精査で盲腸がん、多発肝転移、がん性腹膜炎と診断され、初診時より1カ月後に当院消化器外科で腹腔鏡下回腸横行結腸吻合術が施行された。腫瘍の筋層外への浸潤によると思われる右側腹部痛、腰痛と右大腿部のしびれの訴えがあったため、術後第14病日に当院がん治療支援(緩和)科に紹介となった。疼痛コントロールとして、トラマドール100mg/日、プレガバリン75mg/日が開始され、その後、疼痛の改善を認めたが、歩行時の大腿部のしびれと痛みが残存していたため病状を考慮し、タペンタドール100mg/日、プレガバリン75mg/日へ変更し、本人の疼痛は軽減した。その後、当院腫瘍内科へ紹介となり、化学療法としてBev+mFOLFOX6療法が外来で12コース施行された。疼痛については、がん治療支援(緩和)科でのコン

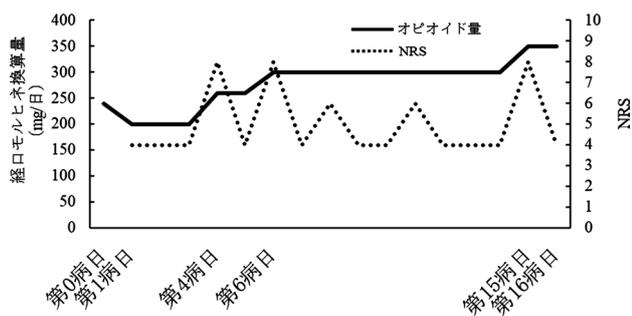


図1 使用オピオイド量および疼痛評価推移. 入院前(第0病日とした)から再度経口メサドンへ切り替えるまでの使用オピオイド1日量を経口モルヒネ換算量で示した. 疼痛評価については, 朝, 夕のNRSの平均で示した. 日付については, 使用オピオイド量の変更があった日のみ示している. 使用オピオイドの種類としては, 第0病日まではメサドン錠, 第1病日から第16病日まではオキシコドン注, 第17病日以降はメサドン錠を使用した.

トロールを継続し, タペンタドール 500 mg/日へ徐々に増量, プレガバリンに代わりガバペンチン 200 mg/日への変更によりコントロールが得られていたが, 術後6カ月に腫瘍部の微小穿孔による盲腸周囲膿瘍のため入院となった. 膿瘍は約2週間の抗菌薬投与により軽快したため, 退院して外来で化学療法が再開となった. 退院後の疼痛コントロールについても, タペンタドール 600 mg/日, オキシコドン徐放錠 40 mg/日, ガバペンチン 400 mg/日, アセトアミノフェン 2,000 mg/日により良好であった. しかし, 術後11カ月に疼痛の増強 (Numerical Rating Scale: NRS 8/10) のため, タペンタドール, オキシコドンを中止し, メサドン 30 mg/日 (1回 10 mg, 1日3回) へ変更, 疼痛は軽減した (NRS 4/10). しかし, 術後1年1カ月, 化学療法によると思われる激しい悪心, 嘔吐を主訴に来院, 2コース目予定であった FOLFIRI 療法を中止し, 当院がん治療支援 (緩和) 科へ入院となった.

入院経過 (図1): 悪心のために内服が困難であったことから, メサドン 30 mg/日をオキシコドン注に変更することとなった. 肝機能, 腎機能はいずれも正常範囲内だったため, 投与量の設定については経口メサドン導入直前のタペンタドール 600 mg/日+オキシコドン徐放錠 40 mg/日 (経口モルヒネ換算 240 mg/日 \equiv オキシコドン注 120 mg/日) を参考とした. メサドンから他のオピオイド鎮痛薬への換算比が明確でないことや, 長い半減期による過量投与が引き起こす呼吸抑制を回避するために, 実際の投与量は換算量の 80% 相当となるオキシコドン注 100 mg/日より開始し, 1時間量のレスキューでタイトレーションを行うこととした. オキシコドン注開始のタイミングについては, メサドンの半減期を考慮してメサドンを最後に内服した 24 時間後に開始することを検討⁴⁾ していたが, 本人より疼痛の訴えがあったためメサドン中止 21 時間後にオキ

シコドン注を開始した. 第3病日までは NRS 4/10, レスキュー回数が 1日2回のみであったが, 第4病日には NRS 8/10, レスキュー回数 1日10回と疼痛の増強がみられたためオキシコドン注 130 mg/日へ増量した. 第5病日は NRS 4/10, レスキュー回数 1日4回であり, 「まだ痛みはあるが少しよくなってきた」といったん落ち着いたが, 翌日 (第6病日) NRS 8/10, レスキュー回数 1日5回と再度疼痛の増強がみられたため 150 mg/日へ増量した. その後, 第14病日まで NRS 4/10, レスキュー回数 1日2~4回程度で疼痛は落ち着いていたが, 第15病日に NRS 8/10, レスキュー回数 1日9回と疼痛の増強がみられたためオキシコドン注 180 mg/日へ再度増量, 第16病日には NRS 4/10, レスキュー回数 1日4回と疼痛は軽減した. 悪心については, 第3病日より徐々に改善したため, 嚥下訓練食品 1j⁶⁾ より食事再開となった. しかし, 同時期に腹膜播種による腹水貯留のために腹部膨満が増強してきており, 第21病日に腹水濾過濃縮再静注法施行となった. メサドン錠からオキシコドン注への切り替えに伴う眠気や便秘の悪化はみられず, 第16病日より食事量も安定し, 悪心の訴えもほぼなくなった. そのため, 腹部膨満感に対する効果も期待し, 第17病日よりオキシコドン注 175 mg/日を中止し, 同時に経口メサドンを開始した. その際の用量設定については, 使用オピオイド量がメサドン導入直前の経口モルヒネ換算量より明らかに増量していたことから, 副作用の発現に十分注意することとして 45 mg/日 (1回 15 mg, 1日3回) とした. 第18病日以降は NRS 4/10, レスキュー回数 1日1~2回程度で経過し, 第24病日に退院, mFOLFOX6 療法へ変更し, 外来で化学療法を継続できた.

考 察

経口メサドンを中止し, 他のオピオイド鎮痛薬へ変更する場合は, メサドンの半減期が 30.4 ± 16.3 時間 (範囲 6.9~64.5 時間) であることから, 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して患者の状態を観察しながら漸増することが推奨されている⁷⁾. また, メサドンの国内臨床試験においても減量法は「1回休薬後に 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)」を行ったとされている⁷⁾ が, 実際には本症例のように, 病状の変化などによって経口摂取が困難となり, 経口メサドンの漸減が困難な場合も多く存在していることが考えられる. NCCN Guidelines[®]では, 経口メサドンから他のオピオイド鎮痛薬に切り替えをする際に, 経口モルヒネから経口メサドンへの切り替え時の換算比を使うべきではなく, 専門家が患者個々に対応すべきであると推奨している⁸⁾ が, メサペイン[®]錠適正使用ガイドでは経口モルヒネ換算量から経口メサドンへ切り替える

際の換算比についての記載のみであり、経口メサドンから他のオピオイド鎮痛薬への換算比については記載されていない⁹⁾。板倉らは、経口メサドンから他のオピオイド鎮痛薬への換算比について、平均6.1（範囲0.5～12.6）と投与量によって幅があることを報告しており⁴⁾、経過をみながらの調節について述べている。他方、三浦らは、経口メサドンからオキシコドン注への切り替えを行った際に、経口メサドンへの切り替え直前の経口モルヒネ換算量を参考として安全性を考慮し70%量としたものの、翌日（第2病日）に換算量の約95%、第3病日には換算量の約120%への増量が必要となったことを報告している⁵⁾。ほかにも、海外においてメサドンから他のオピオイドへ切り替える際の換算比についての報告がある^{10, 11)}が、メサドンの剤形として錠剤のほかに注射剤など内服以外の剤形が存在し、メサドンの内服が困難となっても他剤形への変更が考慮できるという点で本邦とは異なっている。また、メサドンの主要な代謝酵素の一つであるCYP2B6には人種差も認められる^{2, 12)}ことから、われわれは国内の報告を踏まえ、換算量の80%相当量のオキシコドン注をベースとし1時間量のレスキューでタイトレーションを行ったが、最終的にオキシコドン注の1日量は換算量の約150%に相当する175mg（経口モルヒネ換算350mg/日）となった。その後、再び経口メサドンへ切り替える際の用量の検討については、メサドンの導入初回の場合の投与量は経口モルヒネ換算161～390mg/日では30mg/日が推奨量となる¹³⁾が、本症例では一度経口メサドンを導入していること、その際に呼吸抑制やQT延長等の過量に伴う副作用がみられなかったこと、導入直前のオピオイド量に比べ明らかに必要量が増加していることから、一段階上の45mg/日へ切り替えを行い、副作用の出現について注意深く観察した。経口メサドンからオキシコドン注への切り替え後に使用オピオイド量が増加する理由として、三浦らはNMDA受容体阻害作用の関与を指摘している⁵⁾が、本症例のケースでは化学療法中止期間中に病勢の進展による疼痛の増強があったため切り替え前よりも使用オピオイド量が多くなったと考えられ、実際に切り替え後の眠気や呼吸抑制、QT延長などの副作用はみられず退院、外来で化学療法を継続できた。

本症例では明らかな腎機能、肝機能の低下はなく、メサドンの代謝に影響を与える併用薬¹⁴⁾の併用もなかった。メサドンの導入から十分な時間が経過しており、CYP3A4、CYP2B6の自己代謝誘導による薬物代謝の変動もなかったと考えられる^{2, 15)}ため、薬物動態に関する影響は少なかったと考えられる。しかしながら、化学療法施行中の患者においては腎機能、肝機能の低下や併用薬による薬物代謝への影響が生じる可能性もあるため、今後、経口メサドンから他のオピオイド鎮痛薬への変更の際の換算比に加

え、再度メサドンへの切り替えを行う場合の用量設定についても、さらなるエビデンスの蓄積が必要であると考えられる。

結 論

経口メサドンの継続が困難となった症例に対して他のオピオイド鎮痛薬への切り替えを行う際には、メサドンからの換算比が確立しておらず、半減期が長く個人差も大きいことから、メサドン導入直前のオピオイド量を参考としてレスキューを使用したタイトレーションを行っていく方法が効果的であると考えられる。また、再度経口メサドンへ切り替える際には、他のオピオイドへの切り替え後の増加量を加味した用量調整の必要性が示唆された。

利益相反 (COI) : なし。

文 献

- 1) 帝國製薬, 塩野義製薬, 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四版. 2019; 18-19.
- 2) 国分秀也, 富安志郎, 丹田 滋, 他. メサドンの臨床薬物動態. Palliat. Care Res. 2014; 9: 401-411.
- 3) 帝國製薬, 塩野義製薬, 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四版. 2019; 16-17.
- 4) 板倉崇泰, 松田良信, 野間秀樹, 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.
- 5) 三浦篤史, 山本 亮, 篠原佳祐, 他. 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. 日緩和医療誌 2016; 9: 129-132.
- 6) 藤谷順子, 宇山理紗, 大越ひろ, 他. 日本摂食・嚥下リハビリテーション学会嚥下調整食分類 2013. 日摂食嚥下リハ会誌 2013; 17: 255-267.
- 7) 帝國製薬, 塩野義製薬, 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四版. 2019; 52-53.
- 8) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Adult Cancer Pain. Version 2. 2016; PAIN-E 10-12.
- 9) 帝國製薬, 塩野義製薬, 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四版. 2019; 42-52.
- 10) Peter GL, Ken ST, John H, et al. Dose ratio between morphine and methadone in patients with cancer pain. Cancer 1998; 82: 1167-1173.
- 11) Paul WW, Shana P, Be-Lian P, et al. Switching from methadone to a different opioid: What is the equianalgesic dose ratio? J. Palliat. Med. 2008; 11: 1103-1108.
- 12) Hiratsuka M, Takekuma Y, Endo N, et al. Allele and genotype frequencies of CYP2B6 and CYP3A5 in the Japanese population. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2002; 58: 417-421.
- 13) 帝國製薬, 塩野義製薬, 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四版. 2019; 44-45.
- 14) 帝國製薬, 塩野義製薬. メサペイン[®]錠医薬品インタビューフォーム第6版. 2019; 38-41.
- 15) Rostami-Hodjegan A, Wolff K, Hay AW, et al. Population pharmacokinetics of methadone in opiate users: Characterization of time-dependent changes. Br. J. Clin. Pharmacol. 1999; 48: 43-52.

A Case Report on Switching Methadone to Oxycodone Injection Due to Difficulty in Oral Administration and Switching Back to Methadone

Ryusuke OUCHI,^{*1, *2} Kensuke USUI,^{*1, *2} Kouji OKADA,^{*1, *2}
Naoko KURATA,^{*2} Shinju SUZUKI,^{*3} Munenori NAGAO,^{*3}
Kaori KOYAMA,^{*3} and Yoshiteru WATANABE^{*1, *2}

^{*1} Division of Clinical Pharmaceutics and Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku Medical and Pharmaceutical University,

1-15-1, Fukumuro, Miyagino-ku, Sendai 983-8536, Japan

^{*2} Department of Pharmacy, Tohoku Medical and Pharmaceutical University Hospital,

1-12-1, Fukumuro, Miyagino-ku, Sendai 983-8536, Japan

^{*3} Department of Supportive Medicine and Care for Cancer, Tohoku Medical and Pharmaceutical University Hospital,

1-12-1, Fukumuro, Miyagino-ku, Sendai 983-8536, Japan

Abstract: The conversion ratio from methadone to a different opioid has not been established, and it is difficult to switch in case of difficulty in oral administration. In this case, it became difficult for the patient to continue taking methadone due to severe nausea; therefore, we switched to an oxycodone injection equivalent to 80% of the opioid dose before the introduction of methadone, and performed dose titration along with a rescue dose. Afterwards, we switched from 175 mg oxycodone injection back to 45 mg methadone, and the patient was able to continue outpatient chemotherapy.

Key words: methadone, opioid switching, oxycodone