

[短 報]

オピオイドで疼痛管理不良の放射線皮膚炎に リドカイン混合ワセリンが奏効した1例

島田 泉^{*1} 工藤 範子^{*1} 外山 美央^{*2} 市川 絃将^{*2}
土田 裕子^{*3} 岩井 由樹^{*3} 鈴木 丈雄^{*3} 結城 明彦^{*3}
濱 菜摘^{*3} 外山 聡^{*1}

^{*1}新潟大学医歯学総合病院薬剤部

^{*2}新潟大学医歯学総合病院呼吸器・感染症内科

^{*3}新潟大学医歯学総合病院皮膚科

(2021年9月13日受理)

[要旨] リドカインゼリーを混合したワセリンを塗布することで放射線皮膚炎による激しい疼痛を明瞭に軽減できた症例を報告する。今回の症例では、放射線皮膚炎の疼痛にオピオイドやステロイド外用剤を用いたが、疼痛コントロールに苦慮していた。リドカイン混合ワセリンは、放射線皮膚炎による難治性の疼痛を軽減 (NRS9 → 3) する。

キーワード：放射線皮膚炎，疼痛，リドカイン塩酸塩ゼリー

緒 言

化学放射線療法では、放射線療法による有害事象の治療に難渋することがある。放射線療法による有害事象の中でも放射線皮膚炎は疼痛を伴う場合もあり、患者の Quality of Life を著しく低下させる。しかし、放射線皮膚炎の治療法に確立されたものはなく¹⁾、疼痛管理方法についても十分な検討はされていない。放射線皮膚炎の疼痛に対して効果が報告されている外用剤として紫雲膏^{2,3)} やモルヒネゲル⁴⁾ があるが、病院の採用状況や院内製剤という制約から簡便に使用できるものではない。自験例は、放射線皮膚炎による疼痛に対して経口オピオイドでは除痛困難であった。我々は、このような放射線皮膚炎による難治性の疼痛に対してリドカインゼリーをワセリンと混合使用することで軽減できた1例を経験したので報告する。

症 例

1. 患 者

40歳代，男性

2. 入院時皮膚所見

右胸部に小児期からのあざあり

3. 既往歴

2型糖尿病，脂質異常症，右上肢の痺れ（糖尿病性神経障害疑い）

4. 現病歴

肺腺癌 (Stage IV A) の患者で、化学放射線療法導入目的に入院した。化学療法はカルボプラチン (AUC = 2) とパクリタキセル (40 mg/m²) の1, 8, 15, 22, 29, 36日目の投与，そして60 Gy/30 Frの放射線療法との併用療法が開始された。化学放射線療法開始時点の薬物治療は、トリーバ[®]注フレクスタッチとノボリン[®]R注フレクスペンであった。

5. 化学放射線療法開始後の経過

化学放射線療法の開始後，8日目（以下，Day8）(12 Gy/6 Fr) に Numerical Rating Scale (以下，NRS) 8～9の右肩痛に対して夕方よりオキシコドン徐放錠 10 mg/day と疼痛時にオキシコドン速放散 2.5 mg/回が使用された。疼痛に関する薬剤の使用状況と放射線皮膚炎の疼痛状況を図1に示す。疼痛状況は医師，看護師のカルテ記載から情報を得た。Day18 (24 Gy/12 Fr) より放射線照射部位（前胸部）の灼熱感が出現した。Day32 (42 Gy/21 Fr) に前胸部の発赤，表皮剥離が生じ，ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏の使用が開始された。表皮剥離が頸部へと拡大し，Day34 (46 Gy/23 Fr) に当院皮膚科を受診した。急性放射線皮膚炎と診断され，頸部の紅斑にデキサメタゾン吉草酸エステル軟膏が使用され，前胸部の紅斑にはベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏の継続使用となった。Day39 (52 Gy/26 Fr) には表皮剥離部分はさらに拡大し，疼痛はNRS9であった。照射前にオキシコドン速放散 2.5 mg/回を服用したが，除痛は得られなかった。Day40 (54 Gy/27 Fr) にロキソプロ

問合先：島田 泉 〒951-8520 新潟県新潟市中央区旭町通一番町754番地 新潟大学医歯学総合病院薬剤部
E-mail：izumishima.dw9@nuh.niigata-u.ac.jp

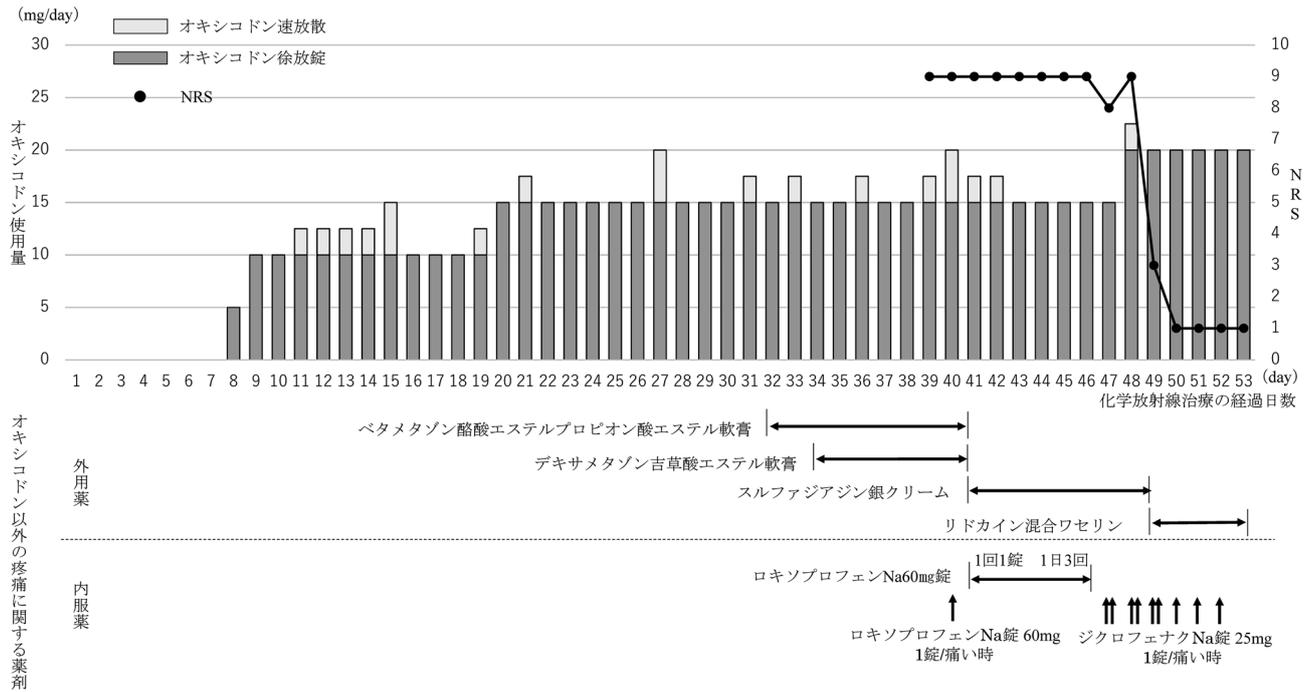


図1 疼痛に関する薬剤の使用状況と放射線皮膚炎の疼痛状況。薬剤使用期間は両端を矢印で表示した。頓用薬剤の使用は上向きの矢印で表示した。

フェン Na 錠 60mg 1回1錠を疼痛時に使用し、放射線皮膚炎による疼痛の軽減が得られたため Day41 (56 Gy/28 Fr) より定時内服とした。しかし、ロキソプロフェン Na 錠の除痛効果は乏しく NRS9 の疼痛が持続し、同日再度皮膚科を受診し、スルファジアジン銀クリームに変更され、塗布後ガーゼで覆った。Day43 に放射線療法 (60 Gy/30 Fr) を完遂した。外用剤変更後も NRS9 の疼痛は持続したため、ロキソプロフェン Na 錠を中止し、Day47 からジクロフェナク Na 錠 25mg を1回1錠疼痛時に変更された。ジクロフェナク Na 錠は1日2回内服していたが、NRS8～9 の疼痛は持続した。放射線療法完遂後も強い疼痛は持続し、Day48 には患者よりオピオイド増量の希望があり、オキシコドン徐放錠 20mg/day へ増量されたが、疼痛の軽減は得られなかった。

6. リドカイン混合ワセリン塗布後の経過

Day49 に皮膚科を受診し、疼痛軽減のためリドカイン混合ワセリンを開始した。リドカインゼリー 30g とワセリン 100g を使用開始直前に混合し、1回の混合で3日間使用し1日1回塗布した。塗布前 NRS9 から塗布後1時間後には疼痛は NRS3 へ軽減した。リドカイン混合ワセリン塗布後ガーゼで覆い、鎮痛効果は翌日の処置時まで持続したことを著者が患者に聞き取りした。Day50 の処置時は強い疼痛を伴ったが、安静時は NRS1 へと改善した。Day51 には頸部と前胸部のびらんの辺縁から上皮化が進むとともに患部を洗浄し、リドカイン混合ワセリンを再度

塗布した処置時も疼痛は NRS1 を維持した。リドカイン混合ワセリンは5日間終了し、Day53 に退院した。リドカイン混合ワセリン使用時に明らかな有害事象を認めることはなかった。退院後はワセリンのみを塗布し、ワセリン単剤では9日間使用した。リドカイン混合ワセリン使用開始から14日間で外用剤の塗布は終了した。

なお、自験例のような疼痛コントロールが難しい患者へのリドカインゼリーの使用については、当院の新規医療技術等管理センターより適応外使用の承認を得ている。

考 察

自験例では、リドカイン混合ワセリン外用により急性放射線皮膚炎の疼痛が軽減された。また、急性放射線皮膚炎に対し、ワセリンと混合したリドカインゼリー 10mL を使用した自験例では、中毒症状は出現しなかった。

リドカインは、知覚神経および運動神経を遮断する局所麻酔薬である。疼痛改善できた要因として、放射線皮膚炎による疼痛は皮膚表面であり、リドカインが直接的に神経膜のナトリウムチャンネルをブロックし、神経における活動電位の伝導を可逆的に抑制し⁵⁾、疼痛を軽減させたと考えられる。また、リドカイン混合ワセリン使用時の定時オピオイド量は、オキシコドン 20mg/day と経口モルヒネ換算 30mg/day であり、用量不足がオピオイドの除痛効果不十分の要因として考えられた。リドカインの吸収ピークは 15～60 分との報告^{6,7)} であり、速やかに疼痛が軽減でき

たとえる。自験例では、薬剤塗布後約24時間の鎮痛効果が得られた。リドカインゼリーの作用持続時間は約30分⁵⁾とされるが、これは尿道麻酔で使用した効果持続時間であり、今回のように長時間塗布した使用方法ではない。リドカインとプロピトカインが含まれたエムラ[®]クリームでは2時間塗布し、薬剤除去0時間時点での局所麻酔効果は測定全部位で得られていた⁸⁾。つまり、効果持続時間は塗布後2時間得られており、長時間塗布時のリドカインの効果持続時間は30分より長いと考える。

急性放射線皮膚炎は放射線による皮膚障害であり、放射線による紅斑、潰瘍などを生じ、熱傷の治療に準じて行われる場合がある。熱傷診療ガイドラインでⅡ度熱傷に対しては、湿潤環境維持を目的にワセリン軟膏基剤を基本とし、熱傷の広さ、深さの状況により主剤（抗生物質、ステロイドなど）を選択することが推奨される⁹⁾とされる。また、放射線皮膚炎の治療薬としてステロイド外用剤の十分なエビデンスはないが、予防効果についての報告¹⁰⁾はある。自験例では、症状発現後と時間が経過してからのステロイド外用剤の使用であり、放射線皮膚炎が急激に重症化し、ステロイド外用剤では抑えられなかった可能性が考えられた。主薬のリドカインにより疼痛が速やかに軽減し、ワセリンを基材として使用することで浅い創傷の放射線皮膚炎に対して湿潤環境が保たれたため、疼痛軽減だけでなく治療効果が得られたと考えられる。しかし、放射線治療終了後からの開始であったため、ワセリンの放射線皮膚炎に対する治療効果にはさらに検討が必要である。

今回使用したリドカイン1回量は約200mg（10mL）であり、使用量としては添付文書の記載用量である。リドカイン中毒は血中濃度5～10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で発現する⁵⁾。乳癌皮膚転移に対してリドカインゼリー1回量5～10gガーゼに塗布し、転移巣に貼付60分後の血中濃度は5例全例で0.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であり、リドカイン中毒の症状がなかったとの報告¹¹⁾がある。自験例ではリドカインの血中濃度を測定できなかった。しかし、自験例でもリドカインゼリーの使用で有害事象は認められず、使用量からも血中濃度5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えることなく使用できたと考える。ただし、放射線皮膚炎にリドカインゼリーを用いた場合の血中濃度は今後確認する必要がある。潰瘍部位でのリドカインの吸収に関して、有痛性の下肢潰瘍を有する10名にエムラ[®]クリーム5～10gを24時間塗布のリドカイン血中濃度の報告では、 C_{max} 185～705 ng/mL ¹²⁾であった。正常皮膚での長時間使用時のリドカイン血中濃度データはないが、エムラ[®]クリーム10gを顔面に2時間塗布した時のリドカイン血中濃度は C_{max} 98.9 \pm 21.8 ng/mL ⁸⁾であった。塗布時間や塗布部位が異なり直接比較はできないが、下肢潰瘍の患者でリドカイン血中濃度は高い。皮膚バリアが脆弱なびらん部位では吸収が早く、血中濃度が正常皮膚に比

べ高値になることが予想される。また、びらん部位の範囲が広がるほど血中濃度は上昇する危険がある。自験例では、有害事象はみられず血中濃度は中毒域に到達していないと考えられるが、びらん部位が広く広範囲に塗布する時や別経路でリドカインが併用される時などは血中濃度がさらに上乘せられるので特に注意を要する必要がある。びらん、潰瘍、炎症部位へのリドカインゼリーの使用に関して、必要最小量にすることと吸収が早くなる点は、リドカインゼリーの重要な基本的注意⁵⁾にあることから、留意しなければならない。

過去に、表皮壊死、下肢潰瘍、熱傷例において、リドカインを用いて皮膚疼痛を軽減した報告がある^{6, 7, 12)}。既報では、リドカインゼリーと他の外用剤との混合による疼痛管理は乳癌皮膚転移¹⁰⁾に対してのみであったが、放射線皮膚炎に限らず他の皮膚疼痛も軽減できる可能性がある。疼痛を伴う放射線皮膚炎に対しては治療だけでなく疼痛管理は放射線治療継続の観点からも非常に重要である。皮膚状態を改善しつつ、簡便に疼痛軽減ができるリドカイン混合ワセリンは、放射線皮膚炎の疼痛管理の有効な手段と考える。

利益相反：報告すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Chan RJ, Larsen E, and Chan P. Re-examining the evidence in radiation dermatitis management literature: An overview and a critical appraisal of systematic reviews. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 84: e357-e362.
- 2) Hayashi A. Clinical application of shiunko for dermal complications related to cancer treatment. *J. Trad. Med.* 2013; 30: 27-30.
- 3) 鮎川文夫, 金本彩恵, 松本康男, 他. 放射線皮膚炎に対し紫雲膏を使用した2症例. *日東医誌* 2018; 69: 374-378.
- 4) Miyazaki T, Satou S, Ohno T, et al. Topical morphine gel for pain management in head and neck cancer patients. *Auris Nasus Larynx* 2014; 41: 496-498.
- 5) アスペンジャパン株式会社. キシロカインゼリー2%インタビューフォーム, 第7版. 2017.
- 6) 馬場靖子, 大塚将秀, 磨田 裕, 他. 中毒性表皮壊死患者のガーゼ交換時の鎮痛ーリドカインの創部直接噴霧法の効果と安全性ー. *ICUとCCU* 1997; 21: 983-986.
- 7) Lillieborg S and Aanderud L. EMLA anaesthetic cream for debridement of burns: A study of plasma concentrations of lidocaine and prilocaïne and a review of the literature. *Int. J. Burns Trauma.* 2017; 7: 88-97.
- 8) 佐藤製薬株式会社. エムラクリームインタビューフォーム, 第2版. 2020.
- 9) 日本熱傷学会 学術委員会編. 熱傷診療ガイドライン [改訂第2版]. 2015. 春恒社. 東京.
- 10) Meghrajani CF, Co HC, Ang-Tiu CM, et al. Topical corticosteroid therapy for the prevention of acute radiation dermatitis: A systematic review of randomized controlled trials. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2013; 6: 641-649.
- 11) 藁谷美奈, 小坂愉賢, 仙石紀彦, 他. 乳癌皮膚転移の疼痛に対するリドカイン含有ゼリーの使用経験. *癌と治療* 2012; 39: 2063-2065.

- 12) Stymne B and Lillieborg S. Plasma concentrations of lignocaine and prilocaine after a 24-h application of analgesic

cream (EMLA) to leg ulcers. *Br. J. Dermatol.* 2001; 145: 530-534.

Petrolatum Mixed with Lidocaine Effectively Relieved the Pain Caused by Radiation Dermatitis That Was Uncontrollable with Opioids: A Case Report

Izumi SHIMADA,^{*1} Noriko KUDO,^{*1} Mio TOYAMA,^{*2} Kosuke ICHIKAWA,^{*2} Yuko TSUCHIDA,^{*3} Yuki IWAI,^{*3} Takeo SUZUKI,^{*3} Akihiko YUKI,^{*3} Natsumi HAMA,^{*3} and Akira TOYAMA^{*1}

^{*1} Department of Pharmacy, Niigata University Medical and Dental Hospital, 754, Asahimachi-dori 1-bancho, Chuo-ku, Niigata, Niigata 951-8520, Japan

^{*2} Department of Respiratory Medicine and Infectious Diseases, Niigata University Medical and Dental Hospital, 754, Asahimachi-dori 1-bancho, Chuo-ku, Niigata, Niigata 951-8520, Japan

^{*3} Department of Dermatology, Niigata University Medical and Dental Hospital, 754, Asahimachi-dori 1-bancho, Chuo-ku, Niigata, Niigata 951-8520, Japan

Abstract: The severe pain caused by radiation dermatitis was reduced by the application of petrolatum mixed with lidocaine hydrochloride jelly. In the present case, the pain associated with radiation dermatitis was managed with oral opioids and topical corticosteroids. However, it was difficult to control pain. In conclusion, lidocaine mixed with petrolatum reduces the intractable pain caused by radiation dermatitis (NRS9 → 3).

Key words: radiation dermatitis, pain, lidocaine hydrochloride jelly