

[短 報]

カルシフィラキシスの難治性疼痛に対して
ブプレノルフィン坐剤が有効であった1例黒木あかね^{*1} 安 武夫^{*2} 城田 幹生^{*1}^{*1} 東京都立墨東病院薬剤科^{*2} 明治薬科大学臨床薬学部門 / 治療評価学

(2022年8月5日受理)

【要旨】 カルシフィラキシスは、強い疼痛を伴う難治性皮膚潰瘍で知られている。今回、カルシフィラキシスによる処置時や透析時の疼痛に対しブプレノルフィン坐剤を使用した。使用開始後、処置時や透析時の体動や発声に改善があり、疼痛に対しブプレノルフィンが有効であると考え治療を継続した。

キーワード：カルシフィラキシス、ブプレノルフィン、難治性皮膚潰瘍

緒 言

カルシフィラキシスは、末期腎不全患者を中心に発症する難治性有痛性皮膚潰瘍であり、ワルファリンが危険因子の一つとされている¹⁾。発症の機序として、皮膚などの細動脈石灰化により、創傷などを契機に多発性の微小血栓を生じ、潰瘍が形成されると考えられている¹⁾。カルシフィラキシスの予後はきわめて不良で、死亡率が60~80%であり、潰瘍部位由来の感染症が直接の死因となる¹⁾。きわめて強い疼痛は、この疾患の特徴の一つであり、疼痛コントロールに難渋することが多い。過去の症例報告では、カルシフィラキシスの疼痛に対しブプレノルフィンが使用されている²⁾。また、創部処置痛に対するブプレノルフィンの有用性についても検討されている³⁾。今回、当院でカルシフィラキシスに伴う処置、透析時の疼痛に対しブプレノルフィン坐剤を使用した症例を経験したので報告する。本症例では処置、透析時以外の疼痛の訴えがなかったため、ブプレノルフィン坐剤を選択した。なお、本症例報告は、当院倫理委員会より付議不要の判断を得た。

症 例

患者背景

80代、女性、身長151cm、体重47.3kg

慢性腎臓病(CKD)保存期で他院に通院していたが、尿量低下、全身浮腫で体動困難となり当院に緊急搬送された。偽痛風後のうっ血性心不全に対し利尿剤を使用した。反応が乏しく20XX年4月に透析導入となった。その後、4月中旬に脳梗塞を発症し、失語を呈した。4月の

下旬から両下肢の疼痛の訴えが増強し、皮膚の潰瘍が出現した。当院皮膚科へのコンサルテーションの結果、5月中旬にカルシフィラキシスと診断され、皮膚潰瘍改善の目的に局所血流低下に対する高圧酸素療法や血管内石灰沈着に対するチオ硫酸ナトリウム点滴静注を開始した。また、発症前より内服していたワルファリン錠は中止し、潰瘍改善目的にリマプロストアルファデクス錠が追加となった。潰瘍の洗浄等の処置や透析時に唸り声、泣き叫ぶといった発声や体動があり、苦悶表情がみられたため疼痛を伴うと考えられた。主科によりアセトアミノフェン錠が処方された。

【既往歴】 陳旧性心筋梗塞、脳梗塞、不整脈、慢性心不全、高血圧、2型糖尿病

【緩和ケアチーム介入開始時の検査値】

腎機能：末期腎不全 (Cre 3.85 mg/dL, eGFR 9.2 mL/min/1.73 m²)

肝機能：低下なし (T-Bil 10.14 mg/dL, AST 12 U/L, ALT 6 U/L, LDH 286 U/L, ALP 213 U/L, γ -GT 29 U/L)

【介入前の処方】 アセトアミノフェン錠 200mg 1回1錠 1日4回、トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠 1回1錠 1日2回

【介入後経過】 疼痛管理について、20XX年7月下旬に主治医より緩和ケアチームへの介入依頼があった。緩和ケアチーム介入開始時、脳梗塞後の失語症のためにJCS I-3、Numerical Rating Scale (NRS) 等を用いた疼痛評価が困難であった。介入開始後、アセトアミノフェン錠の増量や、トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠の使用タイミングの変更の検討を行った(図1)。主治医により、アセトアミノフェン錠1日2000mgへの増量や、トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠の用法を透析、処置時の30分前への変更があったが、処置時や透析

問合先：黒木あかね 〒130-8575 東京都墨田区江東橋4-23-15
東京都立墨東病院薬剤科

E-mail: akane_egashira@tmhp.jp

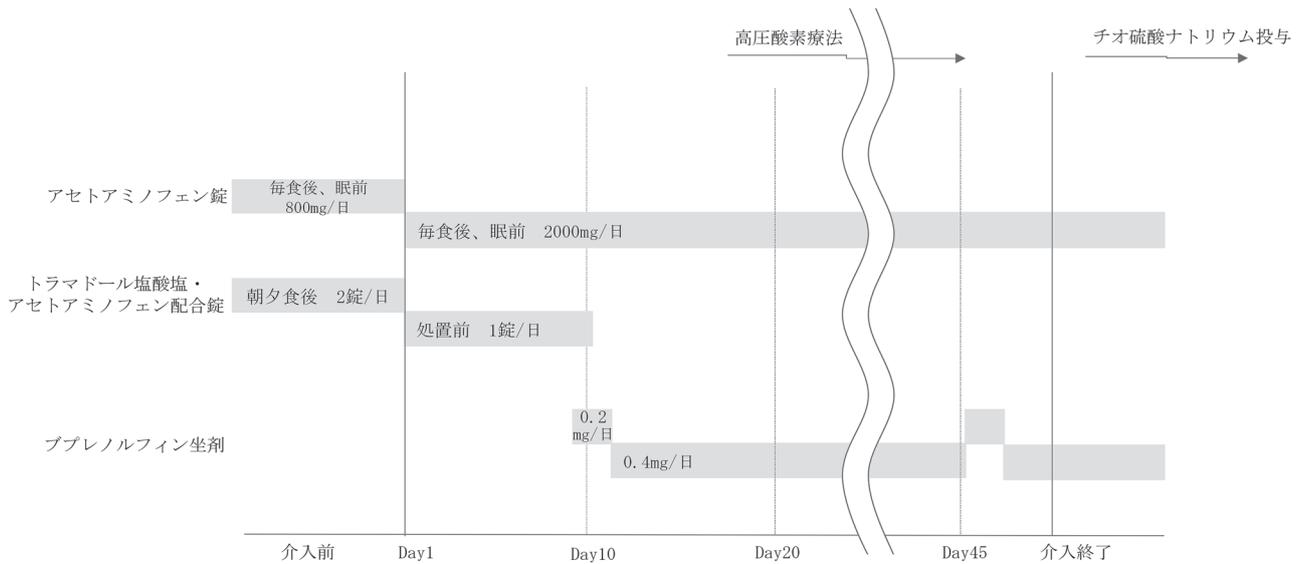


図1 使用薬剤の推移. 緩和ケアチーム介入開始日を day1 とした. 11 日目以降, 透析日には透析前, 処置前にブプレノルフィン坐剤 0.2 mg ずつ投与, 非透析日には処置前にブプレノルフィン坐剤 0.4 mg を投与. 介入終了後も投与を継続した.

時の体動や発声の変化はなかった. 介入開始 9 日目にブプレノルフィン坐剤の使用を開始した. 透析 1 時間前にブプレノルフィン坐剤 1 回 0.2 mg を使用し, 透析時の体動, 発声の消失が確認できた. しかし, 透析終了後に実施する潰瘍処置時の疼痛に対する訴えは変わらなかった. また, 非透析日は処置 1 時間前に同量のブプレノルフィン坐剤を使用したにもかかわらず, 体動や発声が継続していた. 介入 11 日目, 透析日には処置 1 時間前にブプレノルフィン坐剤 1 回 0.2 mg を追加投与, 非透析日には処置 1 時間前にブプレノルフィン坐剤 1 回 0.4 mg を投与するスケジュールに変更した. 投与スケジュールの変更後, 透析時や潰瘍処置時における体動や発声が減少した. 高圧酸素療法開始後, 潰瘍の改善がみられたため, ブプレノルフィン坐剤を 1 日 0.4 mg から 0.2 mg に減量することを試みたが, 体動や発声の増加を認めたために 1 日 0.4 mg の投与量で継続となった. ブプレノルフィンの開始後, 傾眠や嘔吐, 食事摂取量の低下などの有害事象はみられなかった. また, 肝胆道系酵素の上昇なく経過した. ブプレノルフィン坐剤は, 開始から死亡退院までの約 70 日間使用した. 本症例に対するブプレノルフィン坐剤の使用は, 適応外使用である. 主治医と緩和ケアチームは, 患者家族に十分な説明を行い, 同意の取得後からブプレノルフィン坐剤の使用を開始した.

考 察

われわれはカルシフィラキシスの皮膚潰瘍を伴う難治性疼痛に対して, ブプレノルフィンが有効であった症例を経験した. 欧米では, カルシフィラキシスの疼痛コントロールにオキシコドンやフェンタニル等の強オピオイドが第一

選択として使用されている⁴⁾. しかし, わが国での強オピオイドの適応の多くは中等度から高度の疼痛を伴う各種がんにおける鎮痛であるために, カルシフィラキシスのような非がん性難治性疼痛の疼痛管理に苦渋する. 非がん性疼痛に対するオピオイドの使用は長期に及ぶことが多く, 患者選択や適応について慎重に検討する必要がある.

ブプレノルフィンは, 術後疼痛や各種がんにおける鎮痛, 変形性股関節症などの慢性疼痛に適応のあるオピオイドである. ブプレノルフィンは μ オピオイド受容体に対して作動薬として作用し, κ オピオイド受容体に対しては拮抗作用を示し, オピオイド受容体に対して親和性が高く, 脂溶性も高いため, 受容体からの乖離が緩やかである. そのため, 作用時間は約 6~9 時間と長時間であることが特徴である⁵⁾. また, 蛋白結合率が高く, 腎機能障害時の用量調節が不要であり, 透析患者への使用は比較的容易である. ブプレノルフィンの副作用として, 眠気やせん妄等の神経系の症状や, 消化器症状が知られている. 最も起こりやすい副作用に悪心があるが, 本症例ではブプレノルフィン導入後, 食事量の低下や嘔吐の症状はなかった. また, 副作用のせん妄は本邦添付文書では頻度不明となっているが, ブプレノルフィン貼付剤使用患者の 9% が低活動性せん妄の懸念から投与中止になったという報告がある⁶⁾. 本症例では導入前よりせん妄がみられたが, 主治医による神経科へのコンサルテーションの結果, シェント造設術による影響が大きいとされ, 経過を観察しながらブプレノルフィン導入となった. 導入後, 症状の増悪なく経過した. 本症例では点滴ルートの確保が難しいこと, 処置時, 透析時以外の持続痛がなかったことから, ブプレノルフィンの坐剤を選択した. 持続痛が問題であった場合には, フェン

タニル注の持続注射やブプレノルフィンの貼付剤が選択肢として考えられた。しかしながら、カルシフィラキシスは難治性で疼痛コントロールの長期化の可能性があるため、フェンタニルの長期投与による耐性や痛覚過敏を生じるリスクがあった⁷⁾。また、ブプレノルフィン坐剤の使用で疼痛管理に難渋した場合は、ケタミン塩酸塩の筋肉内注射での投与を検討していた。

本症例は失語症、せん妄や意識レベルの低下のために、ブプレノルフィン開始前後の疼痛について、NRS等の従来から緩和領域で使用される方法による評価が困難であった。そのため、ブプレノルフィンの使用前後で表情や身体運動、発声の変化による疼痛の評価を実施した。しかしながら、人工呼吸器装着患者の疼痛評価に使用されるCritical-Care Pain Observation Tool (CPOT)を用いることで、疼痛を評価することができたかもしれない⁸⁾。CPOTは、「表情」「身体の動き」「人工呼吸器との同調性」または挿管していない患者では発声「筋緊張」の4項目をスコア化し、痛みを自己申告することができない人工呼吸器装着患者の疼痛評価を行う客観的評価ツールである。CPOTの特徴の一つとして、挿管患者・非挿管患者にかかわらず対応していることが挙げられる。電子カルテの記録を基に、処置時の疼痛スコアをCPOTで後方視的に評価したところ、ブプレノルフィン開始前のスコアが7、介入12日目が3とスコアの減少が確認できた。今後、コミュニケーションが困難な患者に対する疼痛の評価として、CPOTを用いた評価を検討している。

カルシフィラキシスによる潰瘍に伴う難治性疼痛に対

し、ブプレノルフィンが有効であった症例を経験した。患者背景に腎機能障害があること、わが国でのオピオイドの適応から、ブプレノルフィンはカルシフィラキシスによる疼痛治療の選択肢の一つとして重要と考える。

利益相反：本論文内容に関する著者の利益相反はない。

文 献

- 1) Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 1704-1714.
- 2) 野池輝匡, 菊池二郎, 柳田卓也, 他. 尿毒症性細小動脈石灰化症(カルシフィラキシス)の難治性皮膚潰瘍部疼痛に対して, ブプレノルフィンによる鎮痛が奏功した1例. *Palliat. Care Res.* 2018; 13: 63-68.
- 3) 林 経人, 金井昭文, 星山有宏, 他. 創傷処置痛に対するブプレノルフィンの有用性. *北里医学* 2019; 49: 9-13.
- 4) Chinnadurai R, Sinha S, Lowney AC, et al. Pain management in patients with end-stage renal disease and calciphylaxis — A survey of clinical practices among physicians. *BMC Nephrol.* 2020; 21: 403.
- 5) がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2020年版. 2020. 金原出版. 東京.
- 6) Davies A, Murray J, Zalmay P, et al. Transdermal buprenorphine for pain management following a neck of femur fracture. *Geriatr. Orthop. Surg. Rehabil.* 2022; Jan 17; 13: 21514593211070260.
- 7) Yildirim V, Doganci S, Cinar S, et al. Acute high dose-fentanyl exposure produces hyperalgesia and tactile allodynia after coronaryartery bypass surgery. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18: 3425-3434.
- 8) 山田章子, 池松裕子. 日本語版 Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT-J) の信頼性・妥当性・反応性の検証. *日集中医誌* 2016; 23: 133-140.

Buprenorphine Suppository for Refractory Pain in a Patient with Calciphylaxis

Akane KUROKI,^{*1} Takeo YASU,^{*2} and Mikio SHIROTA^{*1}

^{*1} Department of Pharmacy, Tokyo Metropolitan Bokutoh Hospital, 4-23-15 Kotobashi, Sumida-ku, Tokyo 130-8575, Japan

^{*2} Department of Medicinal Therapy Research, Pharmaceutical Education and Research Center, Meiji Pharmaceutical University, 2-522-1 Noshio, Kiyose, Tokyo 204-8588, Japan

Abstract: Calciphylaxis is known to cause severe pain and intractable skin ulcers. We have used buprenorphine suppositories in a patient suffering from pain caused by calciphylaxis. As a result, her body movements and moaning due to pain during her ulcer treatment and hemodialysis improved.

Key words: calciphylaxis, buprenorphine, refractory skin