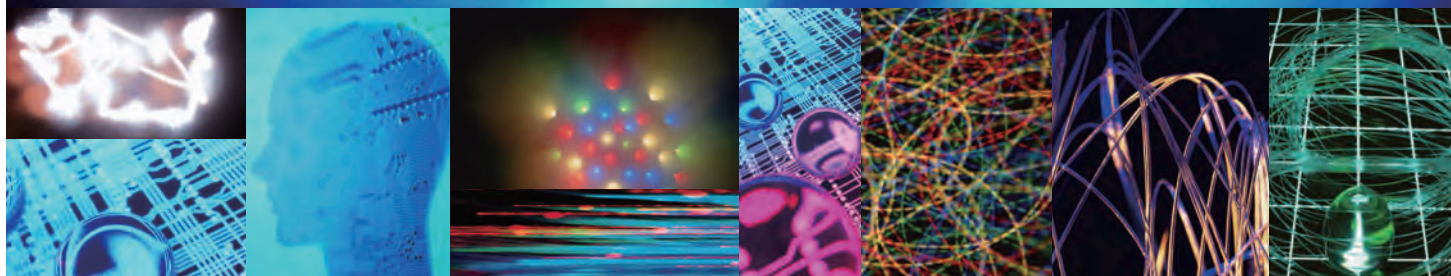


日本臨床腫瘍薬学会雑誌

Journal of Japanese Society of Pharmaceutical Oncology

Vol. **27**

2022年10月



 **JASPO**

一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

Contents

症例報告

ヒドロモルフォン除痛困難な胃癌患者に対してメサドンへ スイッチングを行った1症例

豊留 麻衣, 田中 恭人, 岸本 真 1

霧島市立医師会医療センター 薬剤部



ヒドロモルフォン除痛困難な胃癌患者に対してメサドンへスイッチングを行った1症例

豊留麻衣[†], 田中恭人, 岸本 真
Mai Toyotome[†], Yoshito Tanaka, Makoto Kishimoto

A Case of Switching to Methadone for a Gastric Cancer Patient Who Has Difficulty in Hydromorphone Pain Relief

Abstract

As methadone hydrochloride has serious side effects, such as pharmacokinetics, respiratory depression, and QT prolongation, which vary greatly among individuals, great care should be taken when administering it. In this case, a 57 years old woman had control of abdominal pain caused by peritoneal dissemination of gastric cancer using hydromorphone sustained-release tablets for 585 days, but was unable to obtain adequate pain relief and the pain was strong, it was hard to stand. She used rescue about 6 times a day. When the base was switched from hydromorphone sustained-release tablets (18 mg/day) to methadone tablets (15 mg/day), drowsiness was initially increased, but the number of rescue uses gradually decreased, and there was no QT prolongation and respiratory depression. For cases in which pain relief is difficult even with a base-up of hydromorphone sustained-release tablets, active switching to methadone tablets may lead to avoidance of side effects associated with increased doses of hydromorphone and reduction of rescue dose.

Key words

Methadone, hydromorphone, switching, pain control, side effects, case report

要旨和訳

メサドン塩酸塩は、個人差の大きい薬物動態、呼吸抑制、QT延長などの重篤な副作用のため、使用にあたっては細心の注意が必要である。本症例は、57歳の女性が胃癌の腹膜播種による腹痛に対して、585日間ヒドロモルフォン徐放錠でコントロールしていたが、十分な除痛を得ることができず、疼痛が強い場合は、立てないほどであった。レスキューも1日6回ほど使用していた。そこで、ベースをヒドロモルフォン徐放錠18 mg/day からメサドン錠15 mg/day へスイッチングを行ったところ、初期は眠気の増強が見られたが、レスキューの使用回数は次第に減少傾向となり、QT延長や呼吸抑制も見られることなく経過した。ヒドロモルフォン徐放錠のベースアップでも除痛困難な症例に対し、メサドン錠へ積極的にスイッチングすることにより、ヒドロモルフォンの服用量増加に伴う副作用の回避、レスキューの用量減少に繋がると考える。

キーワード メサドン, ヒドロモルフォン, スイッチング, 疼痛コントロール, 副作用, 症例報告

[受付: 2022年4月18日 受理: 2022年8月10日]

霧島市立医師会医療センター 薬剤部 Department of Pharmacy, Kirishima Medical Association Medical Center

[†] Corresponding author

緒言

メサドン塩酸塩は、他の強オピオイド鎮痛薬で治療困難な中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛に適応がある¹⁾。メサドンは経口での生物学的利用能が高く、他のオピオイドとの交叉耐性が不完全であることより、オピオイドの使用量を減らすことができる^{4,9)}。さらに、 μ 受容体作用以外にも作用点を持つことから、神経障害性疼痛やオピオイド耐性形成に対する抑制効果も期待できる²⁾。また、ミオクロヌスやせん妄・幻覚といった副作用も少ないとされている³⁾。内服後の消化管での吸収は速やかであり、吸収後は脂溶性が高い性質により多くの臓器に速やかに移行するとともに、血漿タンパク結合率が高いことも相まって、長く安定した作用を示すことができる⁴⁾。そのうえ腎機能への影響が少なく、低価格という特徴も持つとされている⁴⁾。しかしながら、血漿タンパク結合率の高さによる血中半減期の長さや個人差の大きい薬物動態^{5,6)}、呼吸抑制、QT延長といった重篤な副作用のため^{7,8)}、使用にあたっては細心の注意が必要である。さらに、メサドンが日本で使用可能となってからの期間は比較的短く、使用症例が少ないことから、未だに広く使用されるには至っていない⁴⁾。また、ヒドロモルフォンも日本で使用可能となってからの期間が短く、ヒドロモルフォンからメサドンへスイッチングを行った症例は多くない。

今回、ベースのヒドロモルフォン徐放錠での除痛が困難となり、メサドン錠へスイッチングを行ったところ、用量を調整しながら長く安定した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

57歳 女性 身長163 cm 体重61.7 kg
臨床診断：胃癌 (T4aN0M0 CY1 Stage IV, HER2(-))
身体所見：ECOG Performance Status 0
合併症：特記事項無し
既往歴：大腸ポリープESD (Endoscopic Submucosal Dissection) 後
家族歴：胃がんの家族歴なし
腎機能：異常所見なし (クレアチニン0.45 mg/dL, eGFR109 mL/min)
肝機能：異常所見なし (AST53 U/L, ALT37 U/L, γ -GTP106 U/L)
常用薬・サプリメント・健康食品：なし
喫煙：なし
飲酒：なし

治療歴

X/3/1-X/8/16
オキサリプラチン+テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム併用化学療法 7コース
X/9/6-X/9/26
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム併用化学療法 1コース
X/11/8-X/12/19
ラムシルマブ+パクリタキセル併用療法 1コース
X+1/1/10-X+1/4/10
ニボルマブ療法 6コース
X+1/5/9-X+1/6/12
パクリタキセル療法 3コース
X+1/9/26-X+1/10/23
トリフルリジン・チピラシル療法 1コース
X+1/10/31-X+2/1/29
パクリタキセル (アルブミン懸濁型) 療法 4コース
X+2/1/30-X+2/4/26
イリノテカン療法 5コース
以降、緩和的ケア中心へ移行となった。

治療経過

胃癌の腹膜播種による胃周辺の疼痛があり、オキサリプラチン+テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム併用化学療法7コース目の時点において、トラマドール塩酸塩錠25 mg/回の頓服から変更する形でヒドロモルフォンが服用開始となった (day 1)。ベースはヒドロモルフォン徐放錠2 mg/day、レスキューはヒドロモルフォン錠1 mg/回とし、便秘対策としてナルデメジン錠も開始となった。ヒドロモルフォン開始後、眠気が出現したが、疼痛が改善したため継続となった。その後、腹部の張るような痛みがあり、ヒドロモルフォン徐放錠4 mg/dayへ増量となった。増量後、翌朝への眠気の持ち越しがあったため、day 71にヒドロモルフォン徐放錠2 mg/dayへ減量し、エトドラク錠が追加となった。また、ヒドロモルフォン徐放錠2 mg/dayの服用期間中に便秘が出現し、day 120にリナクロチド錠も開始となった。その後は、ヒドロモルフォン徐放錠をレスキューの使用回数が1日4~6回に増加した際は増量し、気分不良や眠気によるふらつきが出現した際は減量することで、用量調整を行いながら経過した。Day 428には、足の痺れに対してデュロキセチンカプセルが開始となった。

イリノテカン療法1コース目の時点 (day 533) において、ヒドロモルフォン徐放錠8 mg/day、ヒドロモルフォン錠1 mg/回を服用していたが、レス



図1 Day 533の画像：腹膜播種に伴う腹水の増加を認める

表1 メサドン錠開始後の心拍数およびQT 間隔の推移

	基準値	day 586 (メサドン錠開始)	day 596	day 631	day 666
心拍数(/分)	60~100	84	81	74	83
QT(秒)	0.30~ 0.45	0.367	0.374	0.409	0.376
QTc (B/F)	0.340~ 0.410	0.434/0.410	0.434/0.413	0.453/0.438	0.440/0.418

* B:Bazett による補正 QT, F:Fridericia による補正 QT

キューの使用回数は1日6~7回と増加していた。痛みが増強した原因として、腹膜播種に伴うものであると考えられた(図1)。そこで、day 547にヒドロモルフォン徐放錠12 mg/day、ヒドロモルフォン錠2 mg/回へ増量となった。また、寝付きは良好であったが、中途覚醒があり、ズボレキサント錠15 mgが追加となった。day 561の時点においては、夜中に腹痛で目が覚めることがあり、ヒドロモルフォン徐放錠16 mg/dayへ増量となった。その後、腹痛は数日間改善したが、再び疼痛により夜間の睡眠が取れず、day 575にヒドロモルフォン徐放錠18 mg/dayへ増量となった。しかしながら、増量後も腹痛が持続し、レスキューは、ヒドロモルフォン錠2 mg/回を1日6回と頻回で使用していた。疼痛が強い場合は、立てないほどであった。短期間のベースアップにも関わらず疼痛困難であったことに加え、ヒドロモルフォン服用量増加による副作用を懸念して、ベースをヒドロモルフォン徐放錠からメサドン錠へスイッチングを行うこととなった。

day 586に入院下で、ベースをヒドロモルフォン徐放錠18 mg/dayからメサドン錠15 mg/dayへスイッチングを行った。レスキューはヒドロモルフォ

ン錠2 mg/回を基本とし、疼痛が強い場合には4 mg/回を使用することとなった。メサドン錠へスイッチング後、眠気やふらつきが増強したが、不快感や吐き気の訴えはなかった。スイッチング実施日(day 586)は、NRS6~8であったが、スイッチング翌日よりNRS1~2となり、レスキュー使用回数も、入院日(day 586)から退院前日(day 590)まで平均3.6回/dayと減少傾向であった。メサドン錠へのスイッチング後の呼吸数は14~18回/分であり、大きな変動は見られなかった。さらに、day 586のメサドン錠開始時と比較して、外来受診時のday 596、day 631、day 666の心拍数は74~84/分を推移しており、QT間隔についても異常値を示すことはなかった(表1)。

退院後、眠気は持続していたが、腹水貯留による腹痛が徐々に増強し、夜中にレスキューを使用することもあった。レスキューであるヒドロモルフォン錠4 mg/回の使用回数は1日5~6回へ増加していた。day 680のCART(Cell-free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy)目的の入院時に、メサドン錠は15 mg/day(5-5-5)から20 mg/day(5-5-10)へ増量となった。メサドン錠20 mg/dayへ増量後、心

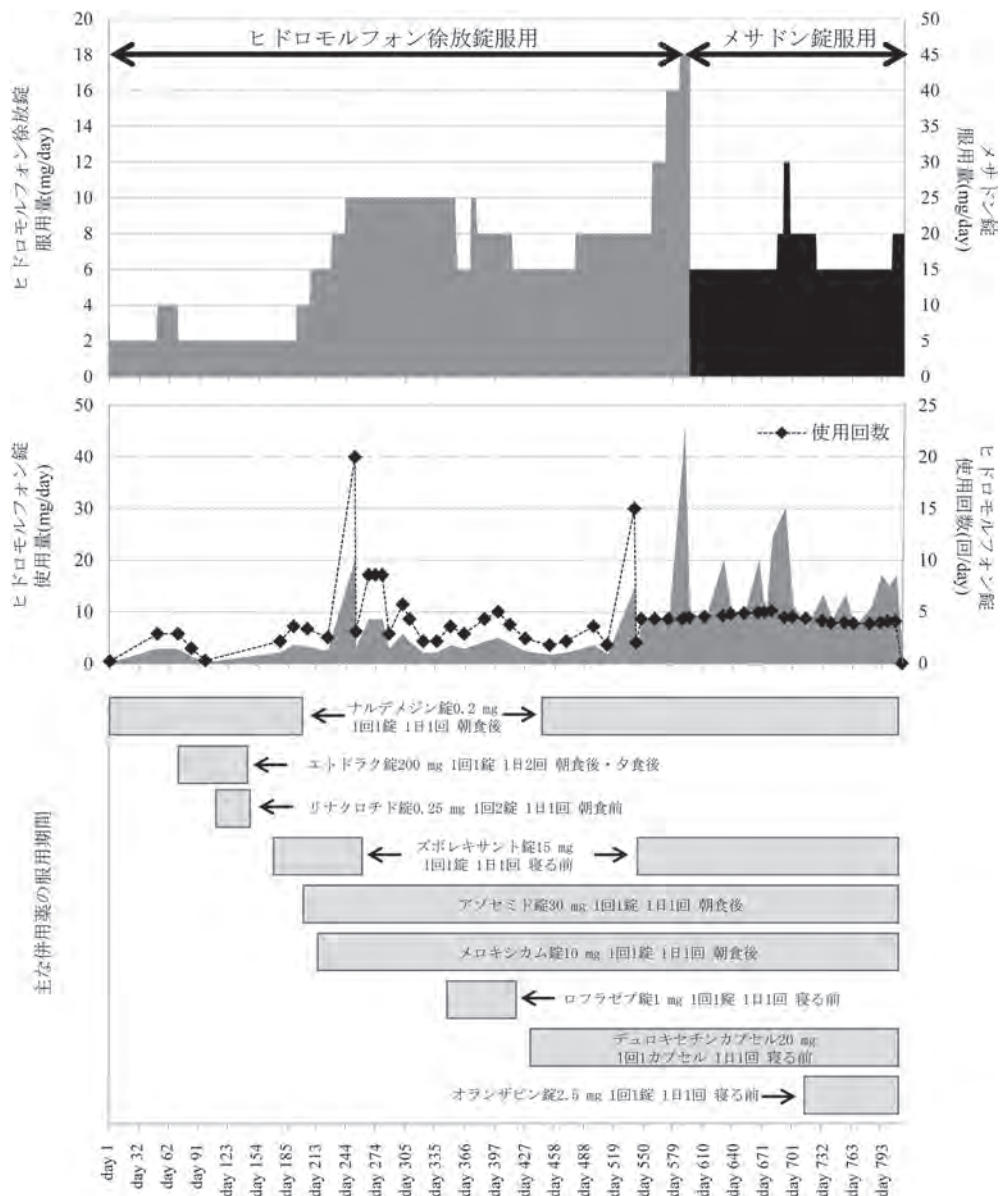


図2 ヒドロモルフォン徐放錠とメサドン錠の服用量、ヒドロモルフォン錠のレスキュー使用量と使用回数、主な併用薬の服用期間

拍数72~95/分、呼吸数14~15回/分で推移し心機能抑制や呼吸抑制は認められなかったが、疼痛と眠気は持続していた。増量後も疼痛の改善が乏しく、day 687にメサドン錠30 mg/day (10-10-10)へ増量となった。増量後、悪心が出現したため、day 694にメサドン錠は20 mg/day (5-5-10)へ減量となった。その後も、朝に悪心が出現し、食事を摂取しても嘔吐することがあり、day 715には15 mg/day (5-5-5)へ減量した。また、腹部膨満による嘔気や嘔吐が持続しており、day 727にオランザピン錠が開始となった。オランザピン錠開始後、嘔気は軽減し、レスキュー使用量はヒドロモルフォン錠4 mg/回を1日1~4回で推移していた。その後、腹水、胸水貯留による腹部膨満、胸部痛で夜間の不眠があり、day 803には、夜間の疼痛改善を目的として、メサドン錠20 mg/day (5-5-10)へ増量となった。増量後は、レスキュー使用回数も1日1~2回へ減少

し、服用困難で内服中止となるまでの14日間服用を継続した(図2)。

処方量から計算した1日あたりのレスキュー使用量と使用回数の推移について図2に示した。

考察

メサドンは、QT延長や心室頻拍、呼吸抑制や過量投与のリスクが高く、使用にあたっては細心の注意が必要である。また、他のオピオイドとの交差耐性が不完全であり、薬物動態の個人差が大きいことから、他のオピオイドとの用量換算比が確立されておらず⁴⁾、スイッチングに際しては用量調整に難渋する可能性が考えられる。一方で、メサドンは、 μ 受容体作用以外にNMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体阻害作用やセロトニン・ノルアドレナリン再取

り込み阻害作用も有することから、他のオピオイドでは緩和できなかった疼痛や、神経障害性疼痛に対しても効果が期待できる⁷⁾。

今回、ベースのヒドロモルフォン塩酸塩徐放錠がモルヒネ換算90 mg/dayの時点でメサドン錠へスイッチングを行った症例を経験した。メサドンの初回投与量は、メサペイン[®]錠の添付文書に記載されている換算表に基づき決定した。初回投与量で95日間コントロールできたことや、メサドンへスイッチングを行った過去の症例と比較して、患者の年齢やメサドン変更前のオピオイドのモルヒネ換算量、メサドンの開始量は平均的であったことから⁴⁾、スイッチングの際のメサドン投与量は妥当であったと考えられる。また、メサドンへのスイッチングを検討した理由として、先行オピオイドでの鎮痛が不十分であった症例がほとんどであった⁴⁾。今回の症例では、腹膜播種に伴う腹水の増加やヒドロモルフォン長期服用に伴う耐性出現による効果減弱で、疼痛コントロールが困難になったと考えられる。ベースアップによりヒドロモルフォンの服用量が増加することで、耐性による効果減弱や副作用増強が懸念されるため、メサドンへのスイッチングにより、疼痛コントロールの改善が可能となる。スイッチング直後やメサドン増量時は、眠気の増強や悪心が出現したが、減量や制吐剤の使用で対応することにより、232日間にわたり、メサドンでの疼痛コントロールを行うことができた。その間、QT延長や呼吸抑制、併用薬の相互作用による副作用も認められず、レスキュー使用回数も次第に減少傾向となった。副作用に関しては、過去の症例においても、眠気、嘔気は比較的多く出現しており^{4,10)}、併用薬との相互作用も含めて注意が必要と思われる。また、本症例では、QT延長の既往歴、電解質異常、心疾患の既往、QT延長を起し得る薬剤の使用といった、QT延長を引き起こしやすい要因がなかったことに加え、メサドン服用量が100 mg/day以下であったため、QT延長は発現しなかったと考えられる^{4,11)}。

以上より、ヒドロモルフォンのベースアップを行っても鎮痛効果が十分でなく、モルヒネ換算が60 mg/dayに達している場合、早期にメサドンへのスイッチングを行うことにより、レスキューで 사용되는ヒドロモルフォンの服用量減少や副作用出現のリスク軽減に繋がると考えられる。

倫理的配慮

症例報告のため倫理委員会の審議対象ではない。

症例報告の投稿に関しては、患者本人より文書で同意を得た。

痛みの強さの評価法

Numerical Rating Scale (NRS) で評価した。

利益相反

本論文すべての著者は、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 帝國製薬株式会社, テルモ株式会社, メサペイン[®]錠 添付文書, 2020年2月12日(第5版)
- 2) Gagnon B, et al.: Methadone in the treatment of neuropathic pain, *Pain Res Manag* 2003; 8(3): 149–154.
- 3) Moryl N, et al.: Methadone in the treatment of pain and terminal delirium in advanced cancer patients, *Palliat Support Care* 2005; 3(4): 311–317.
- 4) 木村祥子, 他, メサドン導入44症例の検討, *Palliative Care Res* 2015; 10(3): 194–200.
- 5) Wolff K, et al.: The pharmacokinetics of methadone in healthy subjects and opiate users, *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44(4): 325–334.
- 6) 国分秀也, 他, メサドンの臨床薬物動態, *Palliative Care Res* 2014; 9(4): 401–411.
- 7) 下山直人, 他, WHO方式3rd stepのあらたな潮流(3)メサドンの適正使用に向けて, 医学のあゆみ, 2014; 248: 459–463.
- 8) Farsi D, et al.: The correlation between prolonged corrected QT interval with the frequency of respiratory arrest, endotracheal intubation, and mortality in acute methadone overdose, *Cardiovasc Toxicol* 2014; 14(4): 358–367.
- 9) 日本緩和医療学会 ガイドライン統括委員会, がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2020年版
- 10) 中村豪志, 他, 日本人がん疼痛患者におけるメサドンの血中濃度測定および早期効果判定の可能性に関する検討, *Palliative Care Res* 2021; 16(3): 231–239.
- 11) 帝國製薬株式会社, テルモ株式会社, 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5版, 2021.



一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会