癌性疼痛での塩酸モルヒネ持続点滴の経験

— 嚥下障害を伴う下咽頭癌例 —

湯田 厚司・立松 正規・徳力 俊治・吉村 栄治
山田 弘之・間島 雄一・坂倉 康夫

Continuous Infusion of High Dose Morphine for Pain Management in a Patient with Dysphagia due to Hypopharyngeal Cancer

Atushi Yuta, Masanori Tatematsu, Toshiharu Tokuriki, Eiji Yoshimura,
Hiroyuki Yamada, Yuichi Majima and Yasuo Sakakura

(Mie University)

Oral controlled-release morphine tablets (MS contin) are effective for cancer pain, but it is necessary to change the route of medication in head and neck cancer patients with dysphagia.

A 49-year-old man had a recurrence of metastasis in his neck lymph nodes 8 months after treatment of hypopharyngeal squamous cell carcinoma. He was in great pain, but could not swallow tablets because of dysphagia and an orocutaneous fistula. He was treated with continuous high dose infusion of morphine hydrochloride. The cancer pain became worse as the tumor enlarged rapidly, but increasing doses of morphine could control the pain. The morphine was increased to 480 mg/day safely and without side effects.

Key words : cancer pain, morphine, metastatic neck cancer, continuous infusion

はじめに

癌性疼痛に対する麻薬製剤の使用頻度は高まりつつあり、硫酸モルヒネの徐放剤や塩酸モルヒネ坐薬の発売に伴い、モルヒネ製剤による癌性疼痛の制御も一般化しつつある¹⁾。頭頸部癌や頸部リンパ節転移による癌性疼痛にもモルヒネ製剤が広く使われているが、進行例では癌性疼痛に加えて、嚥下障害を来す事があり、経口製剤による制御ができないことがある。また、坐剤では血中濃度を安定化しにくいいため、短時間の疼痛には効果があるが、持続性の疼痛には対処しにくい欠点がある。今回われわれは、下咽頭癌治療後に再発し、急速に増大した頸部転移癌例に対して、高濃度塩酸モルヒネ注射液の持続点滴静注による癌性疼痛の制御を行ない、良好な成果をえた1症例を経験したので報告する。

症 例

患者：49歳、男性。

現病歴：1992年8月左頸部腫瘍に気付き、同年12月に近医より当科に紹介された。精査の結果、下咽頭癌(梨状陥凹型、扁平上皮癌、T4N2bM0)と診断された。ADM, CDDP, PEPによる全身化学療法を2クール、放射線療法を30 Gy行ない、1993年3月18日に咽喉頭頸部食道切除、両側頸部郭清、遊離空腸による再建を行った。手術所見では下咽頭腫瘍と上深頸リンパ節転移の残存を認めたが全摘しえ、術後経過は良好で、6月18日に退院をし、外来経過観察となった。

同年9月初め頃より前頸部永久気管孔直上の皮下にリンパ節腫脹が出現し、遊離空腸腸間膜内のリンパ節と考えられたが、増大傾向にあるため、9月30日に再入院を

した。このリンパ節は10月5日に生検を行なったが、組織学上再発は認めなかった。しかし、術後2日目より脈拍50以下/分の徐脈、Horner 徴候、激しいさすような痛みを伴う意識消失発作をくり返した。この発作は頸静脈孔症候群と vasovagal reflex が考えられた。徐脈は硫酸アトロピン皮下注により改善し、疼痛は症状から舌咽神経痛を考え内服加療を行ない軽快した。頸静脈孔症候群の原因として左上深頸リンパ節転移の再発を疑ったが、CT スキャン(図1)とMRI で明らかな再発を認めなかった。疼痛は内服加療を変更しながら軽快していたが、11月21日のCT スキャン(図2)で左上深頸リンパ節転移を認め、同時期より左後頸部を中心に疼痛が出現したため、癌性疼痛と判断し、硫酸モルヒネ徐放剤 20 mg/日の投与を開始した。12月7日に上深頸リンパ節郭清を行

図1 1993年10月12日のCT スキャン

図2 1993年11月21日のCT スキャン
左上深頸リンパ節に再発を認めた。

なったがリンパ節は頭蓋底にまで至り、手術の根治性はなかった。そのため、12月14日より放射線療法 40 Gy と ADM, CDDP, PEP による全身化学療法 2 クールを追加した。この間も癌性疼痛は存在したが、硫酸モルヒネ徐放剤で制御され、一時的な疼痛はエルゴタミン製剤で制御可能であった。

治療終了後の1994年2月21日のCT スキャン(図3)では治療効果はなく、腫瘍の増大を認めたため、患者の QOL (quality of life) を考えて在宅治療となった。この時点での performance status は1で、在宅での疼痛の制御は良好であったが、3月20日頃より摂食量の低下があり、嚥下困難を伴い、硫酸モルヒネ徐放剤の服用も困難となったため3月28日第3回目の入院となった。

第3回入院時所見：入院時の performance status は2で、左下顎角部に腫瘍を認めた。食道鏡所見では移植空腸の蠕動はやや低下しており、移植空腸は咽頭吻合部で軽度の狭窄と食物残渣の貯留を認め、経口薬も十分に腸管より吸収されないと考えられた。

入院後塩酸モルヒネ坐剤を使用したが、坐剤挿入直後の疼痛緩和は良好なものの、数時間で再び疼痛を来すようになるため3月29日より塩酸モルヒネ注射液の持続点滴を開始した(図4)。経口摂取が充分でなく、経管栄養は胃部不快感を伴うため鎖骨下静脈からの高カロリー輸液を行なった。塩酸モルヒネ注射液は 20 mg/日より開始し、高カロリー輸液の点滴内に混注して持続的に定量点滴静注をした。疼痛はほぼ制御され、夜間の睡眠に支障はなく、安静時の疼痛も制御された。体動時に時々

図3 1994年2月21日のCT スキャン
腫瘍は増大し、放射線と化学療法の効果はなかった。

図4 塩酸モルヒネ注射液の1日投与量

20 mg/日より疼痛にあわせて増量し、最大480 mg/日まで増量した。

さすような痛みを訴えるため、その際には塩酸モルヒネ注0.2 mgを静注して対処しえた。副作用は開始直後に便秘を認めたが緩下剤で対処しえ、その他副作用は認めなかった。

嚥下困難に対しては透視下および非透視下にブジーを頻回に行なったが効果なく、頸部リンパ節腫瘍は徐々に増大し空腸の蠕動も消失した。4月27日のCTスキャン(図5)では、腫瘍の急速な増大を認め、椎骨の一部を融解していた。5月1日より全く嚥下が不可能となり、5月3日には腫瘍の壊死により口腔皮膚瘻孔を形成した。また、腫瘍進展のため座位を保持することは可能なもの

の立位での頭部の保持が困難となり performance status は3となった。この間も腫瘍に対する積極的治療は行なわず保存的治療のみを行なった。

頸部リンパ節転移の増大とともに疼痛も増悪し、単発的な疼痛増強が出現した。この疼痛に対しては、疼痛の強さに応じて0.2 mg～0.6 mgの塩酸モルヒネを静注し、同時に持続点滴の濃度も増量した(図4)。持続点滴の量は徐々に増量され、最終的には480 mg/日まで増量したが、呼吸抑制や意識低下もなく、他の副作用も認めずに安全に増量しえた。

患者は7月1日に突然に血圧低下と意識障害を来とし、DIC状態となり、7月7日に死亡した。

考 察

癌性疼痛の制御をはじめとする終末医療に対しての関心は高まり、ホスピスを中心とした終末医療に緩和ケア病棟入院料の保険診療加算が認められるなど、癌による末期医療については最近かなり進歩している。

1989年から硫酸モルヒネ経口徐放剤と坐剤が相次いで発売され、終末医療での両剤の使用量が増加していることから癌性疼痛への対策はかなり改善されてきているものと思われる。硫酸モルヒネ徐放剤は本邦では10 mg錠と30 mg錠のみであったが、最近60 mg錠が発売され、欧米では100 mg錠も発売されており、頻度のみならず、1患者当たりの使用量も目的に応じて高量に使われつつあるものと思われる²⁾。当院でも終末医療へ

図5 1994年4月21日のCTスキャン

腫瘍は急速に増大し、椎骨の一部を融解していた。

の麻薬製剤の使用量は年々増加しており(図6), 全国的な傾向と同じく医師側の終末医療への取り組み方の向上があるものと考えている。

耳鼻咽喉科領域での癌性疼痛に対しても硫酸モルヒネ経口徐放剤の使用頻度は多くなっているが, 頸部リンパ節転移を含めた頭頸部腫瘍の場合, 終末期には嚥下障害を伴うことが多く, なかには口腔皮膚瘻孔や咽頭皮膚瘻孔を形成する症例もあり, 硫酸モルヒネ経口徐放剤を嚥下できないことがしばしば認められる。さらにこの硫酸モルヒネ経口徐放剤は特殊コーティングがされているため粉末化することができないので経管での投与はできず³⁾⁴⁾, 他剤での疼痛対策を考慮する必要を生じる。硫酸モルヒネ徐放剤が発売される以前には, 我々はモルヒネ注射剤と単シロップ, 蒸留水を混和したカクテル液を調剤し, 経口または経管で投与していたが, 血中濃度を安定化させることが困難で, 半減期の関係から4時間毎の投与を要するなどの難点があり, 在宅での長期投与には難があった。また, 塩酸モルヒネ坐剤の投与は, 疼痛に対して速効性もあり有効ではあるが, 血中濃度を一定に維持することが困難なことや大量の投与が必要な時に使いにくいなどの難点を有している。さらに, 頭頸部領域の癌性疼痛は刺激される神経が高位に位置するため, 硬膜外ブロックなどの補助的な治療も困難であることが

あり, これらの要因が疼痛の制御をより困難なものとしている。在宅医療を含めた長期の疼痛の制御には, 塩酸モルヒネ経口徐放剤が最も優れた治療方法と思われるが⁵⁾⁶⁾, 経口剤を投与できない症例での疼痛に対して鎮痛剤を一定した血中濃度で維持することが大切となる。本例では, 頸部リンパ節転移腫瘍の増大に伴う嚥下障害と口腔皮膚瘻孔のために経口剤の投与が不可能となった症例であった。この症例に対してわれわれは塩酸モルヒネ注射剤を低濃度から持続的に点滴投与し, 血中濃度の安定化をはかり疼痛の制御をすることとした。当初は持続皮下注も考慮したが, 嚥下困難があることから高カロリー輸液を併用したため持続点滴とし, この点滴中に塩酸モルヒネ注射剤を混和して, 定量で輸液投与をした。腫瘍増大とともに疼痛の増強を認めたが, 一時的な疼痛に対しては少量の塩酸モルヒネ注射剤を静注して対処し, 同時に塩酸モルヒネ注射剤の1日量を増量することにより, 疼痛を制御しえた。この結果, 塩酸モルヒネ注射剤は最終的には480 mg/日まで増量されたが, 副作用は初期時の便秘の他にはなく, 呼吸抑制や意識障害も認めず安全に増量しえた。塩酸モルヒネの投与量には上限はないとされているが本例でも増量に対しては全く支障がなかったと思われた。

当科では, 他にも嚥下困難を伴う癌性疼痛入院患者に

図6 当院でのモルヒネ製剤の使用量の推移

硫酸モルヒネ徐放剤と塩酸モルヒネ坐剤の採用により, モルヒネ製剤の使用量が急速に増えている。

は、持続的塩酸モルヒネ注射液の投与を行っており、少量投与でも比較的良好に制御を行なっている。疼痛の程度に日内変動がある症例には低濃度の持続投与とともに、疼痛時には少量の塩酸モルヒネ注射液を患者自身が静注できる市販の持続注入器⁷⁾の使用を施行した例もあり、疼痛に対するモルヒネ製剤の有用性を認識している。今後も疼痛へのモルヒネ製剤の使用には躊躇せず開始をすべきと考えている。

まとめ

1) 嚥下障害を伴う下咽頭癌頸部転移の進行症例に対して、塩酸モルヒネ注射液の持続点滴で、癌性疼痛に対して良好な制御を行なえた1症例を報告した。

2) 塩酸モルヒネ注射液は腫瘍の増大とともに増量し、1日量480 mgまで増量したが、副作用もなく安全に増量しえた。

参考文献

- 1) 厚生省・日本医師会編：がん末期医療に関するケアのマニュアル。1～45頁，1989。
- 2) Twycross RG and Lack SA (武田文和訳)：痛みの対策と症状のコントロール。末期癌患者の診療マニュアル。1～42頁，医学書院，東京，1987。
- 3) 武田文和：モルヒネの正しい使い方。最新医学 45：822～824，1990。
- 4) 的場元弘：MS コンチンを使いこなす。ターミナルケア 3：50～59，1993。
- 5) 山本一成，恒藤 暁，林 章敏，他：モルヒネ長期使用(6年7カ月)の1症例。ターミナルケア 3：35～38，1993。
- 6) 平賀一陽，横川陽子，尾熊降嘉，他：癌患者での塩酸モルヒネ徐放剤(MS コンチン錠)の体内動態に関する検討。臨床薬理 2：767～776，1989。
- 7) 高宮有介，小池 正，増田 豊：モルヒネ持続皮下注入法の実践。臨床と薬物治療 9：1077～1081，1990。

(原稿受付：平成6年10月12日)
(原稿採択：平成6年11月17日)
(別刷請求先：湯田厚司)
〒514 津市幸町19-4