癌性疼痛管理に超大量の塩酸モルヒネを必要とした上顎癌の1例

阿久(武井)理恵・今上修一・富原 圭
山田浩太・仲盛健治・野口 誠

A case of maxillary cancer requiring high-dose hydrochloride acid morphine for control of cancer pain

AKYU-TAKEI Rie・IMAUE Shuichi・TOMIHARA Kei
YAMADA Kohta・NAKAMORI Kenji・NOGUCHI Makoto

Abstract: With the introduction of the World Health Organization Guidelines (WHO, 1986) and greater awareness of end-of-life care for cancer patients in recent years, the use of morphine has become increasingly more common. Morphine treatment dramatically improves pain control in end-stage cancer patients and enables those patients to spend their final days pain-free at home.

However, patients who require 1,000 mg or more of morphine per day for the control of cancer pain are very rare, and it may be difficult to control the pain and maintain the quality of life (QOL) for these patients.

We describe a 25-year-old woman with right upper jaw spindle cell carcinoma who had long-term survival with successful chemotherapy, but finally required a dose of 9,000 mg or more of morphine via continuous infusion to reduce pain. She hoped to be cared for at home, and was able to remain at home for about 11 months without any significant side effects.

Key words: cancer pain (癌性疼痛), morphine (モルヒネ), terminal care (終末期医療)

緒 言

モルヒネ使用の一般化により、癌終末期医療での疼痛管理は飛躍的に改善し、疼痛から解放された日常生活を送ることが可能となってきた。モルヒネ使用は徐放性経口薬から開始し、経口投与が困難となった場合、貼付剤や注射薬に変更されるのが一般的である。モルヒネ投与量に限界はなく、癌性疼痛に応じて増量することで除痛効果を得る。長期経過する場合にはモルヒネ投与量の増量が必要となるが、癌性疼痛の制御に1,000mg/日以上塩酸モルヒネを必要とする症例は非常に少ない。著者らは、化学療法が奏効し、長期生存が得られた右側上顎癌患者の疼痛治療で、9,000mg/日以上のきわめて大量の塩酸モルヒネを必要とした症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者: 25歳, 女性。

初 診: 2009年7月。

主 訴: 右側頬部の疼痛。

既往歴: 気管支喘息。

現病歴: 2009年5月初旬より右側上顎の疼痛を自覚し近畿歯科大学を受診したところ、歯周病の診断で右側上顎小臼歯部から大臼歯部の歯周治療を受けた。6月下旬より疼痛の増悪と微熱などの全身症状が出現したため、7月下旬、当科を紹介受診した。

現 症:

全身所見: 体格: 中等度, 栄養状態良好。

口腔外所見: 右側頬部に圧痛を伴う小指頭大の腫瘍と周囲皮膚のびまん性の膨隆を認めた(写真1)。両側顎下部に6~7mm大のリンパ節を複数個認めるほか、頸部リンパ節には有意な腫脹を認めなかった。

口腔内所見: 右側上顎第一・第二小臼歯に打診痛を認めた。右側上顎第一大臼歯にメタルインレーが装着されていた。同部の歯肉頬移行部に圧痛を認めたが、粘膜は表面平

富山大学大学院医学薬学研究部歯科口腔外科学講座
(主任: 野口 誠教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Graduate
School of Medicine and Pharmaceutical Sciences for Research,
University of Toyama, Japan (Chief: Prof. NOGUCHI Makoto)

受付日: 2014年4月11日

採択日: 2014年9月30日

滑で発赤や膨隆を認めなかった。

画像所見：CT では右側頬部皮下に $21.5 \times 8.5\text{mm}$ の軟部腫瘍性病変を認め、周囲に薄く広がるように進展していた。また、上顎洞前壁、側壁を一部破壊し、上顎洞前壁と側壁の洞粘膜の肥厚が認められた(写真 2A, B)。

臨床診断：右側上顎腫瘍。

写真1 口腔外写真

右側頬部に圧痛を伴う腫瘤を中心とした皮膚の膨隆を認める。

処置および経過：初診時より非ステロイド性抗炎症薬の内服を開始し、約10日後に生検を施行した。免疫染色や他施設へのコンサルテーションなどを約1か月にわたり行ったが、診断が困難であり「非定型・反応性の紡錘細胞増殖」との所見の報告で確定診断には至らなかった。その後、腫瘤の増大とともに疼痛の増強、右側鼻翼部皮膚の知覚障害が出現した。これらの所見より臨床的に悪性腫瘍を強く疑い、9月中旬(2病月)に再度生検を施行し、紡錘細胞癌の病理診断を得た。さらに再度CT検査を行ったところ、この時点で頸部リンパ節および肺に明らかに増大する結節性陰影がみられ、臨床的に強く転移が疑われた。当院耳鼻咽喉科頭頸部外科ならびに臨床腫瘍部と協議を行い、原発部位、頸部リンパ節および単発の肺の病変に対して手術療法を提案した。しかし顔面の広範囲手術による術後変形について、若年女性である患者の同意を得られず、全身化学療法を行う方針とした。

3病月より当院臨床腫瘍部と併診で初回化学療法レジメとしてドキソルビシン塩酸塩 $30\text{mg}/\text{m}^2$ とイホスファミド $2\text{g}/\text{m}^2$ の静脈内投与を開始した。疼痛に対して塩酸オキシコドン錠を $10\text{mg}/\text{日}$ より内服開始し徐々に増量した。疼痛の程度は Visual Analog Scale (VAS) や Face Scale での評価を試みた。しかし患者の痛みの訴えは突出痛が主で、スケールによる評価が困難であった。そのため、疼痛増強時や突出痛が発現した場合の追加使用(以下、レスキュー)の回数と副反応を考慮し、患者の希望も尊重しながら増量を行った。初回化学療法レジメを2コース終了した時点で

写真2 造影CT画像 (A: 水平断 B: 冠状断)

右側頬部皮下組織の軟部腫瘍性病変(矢印)、および上顎洞前壁の吸収像がみられる(矢頭)。

腫瘍の増大が認められ Progressive Disease (PD) と判断した。そこで、5 病月より原発部位の疼痛緩和を目的とした放射線外照射 60Gy/30Fr を施行した。照射終了 2 か月後に大量の鼻出血を認めた。圧迫止血が不可能で右側頸動脈塞栓術による止血処置を行った。照射による明らかな腫瘍の縮小は認めなかったが、一時的に疼痛が緩和した。のちに疼痛が徐々に増強したが、延べ 3 か月間外来通院での管理が可能であった。

その後、疼痛制御が不十分となったため、当院緩和ケア外来に対診し塩酸モルヒネ注射を 432mg/ 日から開始した。モルヒネでオピオイドの必要量を把握した上で、在宅療養を目標にフェンタニルクエン酸塩貼付剤 (F 貼付剤) への切り替えを行った。疼痛管理のみならず、チームの介入による精神的対応についても緩和ケア外来担当医と協議したが、患者が内向的な性格で最小限のスタッフとの関わりを希望したため、主治医を窓口とした個別対応とした。患者は家族にも感情を表出しながらない性格であったが、治療期間の長期化に伴い医療者側に感情表現する機会が増えた。関連診療科 (緩和ケアチーム; 麻酔科, 精神神経科, 看護師等) で情報を共有し協議の上、投薬内容や量、対応法を決定した。

放射線による副反応が治まったと判断し、10 病月より二次化学療法レジメとして塩酸ゲムシタビン 800mg/m² とドセタキセル 60mg/m² を開始した。F 貼付剤により化学療法後の外来通院中も良好な疼痛コントロールが得られていた。しかし 9 コース終了時に腫瘍の再増大に伴い疼痛が増強したためオピオイドの増量が必要となった。22 病月より三次化学療法レジメとしてシスプラチン 70mg/m² と 5-FU 525mg/m² (CF 療法) を開始したが、その間も疼痛は増強し、F 貼付剤 16.8mg × 8 枚に増量した。貼付する皮膚面積から 8 枚の貼付が上限と判断し、塩酸モルヒネ注射剤持続静注の単独使用を目的としたオピオイドローテーションを行い、1,200mg/ 日までの増量に至った。この時点でさらにモルヒネの増量を必要としたが、レスキュー投与時にモルヒネによる搔痒感および右前頭部の発赤が出現したため、グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤の点滴静注で対応した。CF 療法の 2 コース目で腫瘍が再び増大し、疼痛も増強し続けたため、24 病月に疼痛緩和を目的にサイバーナイフ照射 35Gy/5Fr を施行した。25 病月には F 貼付剤 16.8mg, 8 枚に加え塩酸モルヒネ静注 2,520mg/ 日を必要とした。

CF 終了後、腫瘍の進展による気道閉塞が予測されたため、27 病月に気管切開を行った。在宅療養の希望が強く、塩酸モルヒネは携帯型精密輸液ポンプでの管理に変更した。ポンプに接続するカセットの容量が 250mL であるため、塩酸モルヒネを 1 % 製剤から 4 % 製剤に変更し、退院

前に重篤な副作用がないことを慎重に観察した。これを使用して 2 か月半にわたり外来通院が可能であった。製剤の詰替えと接続は外来通院時に看護師および当科主治医が行い、レスキューの投与方法は母親に指導した。レスキューの 1 回使用量が高容量となったため、副反応を観察しながら 3 回に分けて投与するように設定した。

その後 29 病月に腫瘍の自壊のため経口摂取不可能となり入院となった。腫瘍の浸潤は右側上顎骨を中心に右側眼窩、頭蓋底ならびに気切孔上部の下咽頭に及び、顔面の疼痛と頭痛が著明であった。30 病月には腫瘍の頭蓋内浸潤に伴う脳膿瘍を形成し全身けいれんをきたしたため、脳神経外科に対診しジアゼパムおよびステロイド点滴と抗菌薬での加療を行った。会話も不能となったが、問いかけに対し苦痛な表情を示したため、31 病月よりミダゾラム点滴静注 0.2mg/ 時での浅い持続鎮静を開始した。鎮静開始後も 1 日に数回疼痛の訴えがあり、死亡直前まで増量が必要であった。

初診より 32 病月に肺転移、胸膜内播種、気管支肺炎による呼吸不全で死亡され、直前には 9,600mg/ 日のモルヒネが投与された。病理解剖を行い、両肺、両側胸膜、両側横隔膜、肝臓、両側頸部リンパ節および右肺門リンパ節に転移巣を認めた。

自験例でのモルヒネの増量による副反応として、軽度の傾眠と便秘に加え、レスキューで使用した際の搔痒感を認めた。呼吸抑制などその他の副反応は認めなかった。鎮静を開始するまでは意思の疎通は可能であり、家族とのコミュニケーションが可能であった (図 1)。

考 察

1986 年に WHO 方式がん疼痛治療法¹⁾ が発表されて以来、三段階除痛ラダーに基づいた薬剤選択が行われている。麻薬性鎮痛薬モルヒネは急速に頻用されるようになり、各種癌末期症例での疼痛からの解放が飛躍的に改善された。疼痛制御のための塩酸モルヒネ使用量に有効限界はなく、患者の容態に合わせて増量することで効果が得られる。また、可能な限り経口投与とし、経口摂取が困難もしくは疼痛管理不十分となった場合に注射薬に変更し、除痛を図ることが推奨されている。

WHO がん疼痛管理において¹⁾、同様の病態でも患者ごとに鎮痛薬の有効量は異なり、モルヒネ至適投与量は臨床的に鎮痛作用が有効で、著明な副作用がない量とされる。また臨床経験や慢性疼痛下における動物実験により、モルヒネでは天井効果は問題にならないことが明らかにされている¹⁰⁾。

5,000mg/ 日以上のかわめて大量の塩酸モルヒネを必要とした症例の報告を表 1^{2~6)} に示す。いずれも消化器癌

図1 使用薬の推移

使用したオピオイド量の推移を塩酸モルヒネ注射剤に換算し示す。

*: フェンタニル貼付剤の指摘量を把握する目的で塩酸モルヒネ注射剤を使用

[略号] ADM: Adriamycin IFM: Ifosfamide RT: Radiation Therapy
GEM: Gemcitabine DOC: Docetaxel CF: Cisplatin+5-Fluorouracil 併用療法

表1 塩酸モルヒネ大量使用の報告例

NO.	部位	年齢/性	オピオイド 投与日数(日)	1,000mg/日 静注投与日数	最大投与量 (mg/日)	副反応
1	胃	54/男	178	50	6,400	便秘, 胸部不快
2	胃	23/女	125	55	6,200	嘔気, 幻覚, 胸部不快, 不整脈
3	大腸	48/女	約 275	100 以上	5,000	便秘
4	胃	43/男	約 180	—	5,500	—
5	胃	65/男	135	45	12,000	便秘, 傾眠
6	大腸	69/男	240	53	9,000	傾眠
7 (自験例)	上顎	25/女	910	262	9,600	傾眠, 便秘, 掻痒, 発赤

症例で、頭頸部領域で大量のモルヒネを必要とした症例は、著者らが渉猟し得た限り、松本ら⁷⁾が1,600mg/日の塩酸モルヒネを必要とした下顎肉癌の報告のみであった。消化器癌症例でも塩酸モルヒネ経口薬で疼痛管理を開始しているが、腸閉塞症状を呈するなど比較的早期に経口摂取不十分となり中心静脈栄養法が行われ、それに伴い塩酸モルヒネも静脈内投与されていた。自験例ではオキシコドン錠経口投与から使用を開始し、容量が増加したため在宅でも管理がしやすいF貼付剤へのオピオイドローテーションを行った。その後も増量を必要としたが、できる限り患者の活動性を下げることがないように配慮し薬剤や剤形を選択した。副反応によるオピオイドローテーションは必要としなかった。

塩酸モルヒネ抵抗性の癌性疼痛は、粘膜潰瘍、骨折時の体動時痛、四肢の虚血と浮腫による痛み、内臓の持続痛、脊椎の圧迫や浸潤などの侵害受容性疼痛、神経因性疼痛が報告されている⁸⁾。これらモルヒネ抵抗性の痛みに対して鎮痛時補助薬の併用が推奨されている⁹⁾。自験例でも初期より非ステロイド性抗炎症薬や抗けいれん薬（カルバマゼピン錠・プレガバリン錠）、抗うつ薬（エチゾラム錠）、NMDA受容体拮抗薬（ケタミンシロップ）などの鎮痛補助薬を併用した。後頭部痛に対してはサリチル酸ナトリウム・ジブカイン配合剤による後頭神経ブロックを試みた。しかし、除痛が得られないためモルヒネの増量が必要であった。また、多くの補助薬を使用したことで個々の薬剤による効果判定が困難となったため、最終的にはモルヒネ静注単独での管理となった。

自験例では腫瘍の進展に伴い頭痛や後頭部痛といった症状が新たに出現しており、頻回のレスキュー使用を必要としていた。そのため血中濃度測定は行わず、モルヒネの必要量の増加は鎮痛有効最低濃度の上昇であると判断し、臨床的に鎮痛が得られる量を至適量として増量を行った。太田ら¹¹⁾は臨床的に鎮痛効果が安定しているようにみえる終末期がん患者でも、経時的にモルヒネおよびモルヒネ代謝物の血中濃度が上昇する傾向があることを報告している。そのため、患者が意思表示できない場合には、血中濃度を測定することで医療経済的に無駄のない効率的な疼痛管理の可能性を示唆している。自験例ではミダゾラムによる鎮静前は意思の疎通は可能であったが、鎮静開始以降はレスキュー回数が減少した。このことは、血中濃度測定を行い至適量を評価する必要性を示唆するものと考えられた。

頭頸部癌患者は終末期において、癌性疼痛に加え容貌変化、腫瘍からの悪臭、出血、味覚障害、嚥下障害、嗅覚障

害などさまざまな症状が出現する。そのため患者のQOLを確保することが困難となる場合が多い。自験例は、患者の強い希望である在宅療養や家族とのコミュニケーションを確保すべく疼痛管理を行った。初診から死亡までの32か月間のうち約11か月の在宅療養が可能となり、高度の癌性疼痛を有する患者のQOLを維持することができたと考えられた。

謝辞

稿を終えるにあたり、本症例の治療にご協力頂きました当院麻酔科の大石美緒子先生に深謝いたします。

本論文の主旨は、第57回（公社）日本口腔外科学会総会・学術大会（2012年10月、横浜市）で発表した。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) 世界保健機関編：がんの痛みからの解放－WHO方式癌疼痛治療法。第2版，金原出版，東京，1996。
- 2) 横森忠紘，谷口棟一郎，他：癌性疼痛に対するモルヒネ持続点滴静注法の効果－特に1日1000mg以上の大量投与を必要とした症例の検討－。癌患者と対症療法 7: 81-89, 1996。
- 3) 山村義孝，紀藤 毅：癌終末医療における塩酸モルヒネ大量投与（5000mg/日）の1例。臨外 49: 381-384, 1994。
- 4) 玉川 進，小川秀道：モルヒネ全身大量投与無効例に対し持続硬膜外ブピバカイン投与が有効であった1症例。日本ペインクリニック学会誌 5: 44-46, 1998。
- 5) 佐々木一晃，高坂 一，他：胃癌終末期癌性疼痛に対し10,000mg/日以上的大量塩酸モルヒネを必要とした1例。臨床と研究 80: 799-802, 2003。
- 6) 武井伸一：大量のモルヒネ投与を必要とした大腸癌の一例。薬理と臨床 14: 243-246, 2004。
- 7) 松本光彦，川端二紀，他：強作用麻薬性鎮痛薬を用いて口腔癌末期患者の疼痛管理を行った20例。日大歯学 82: 1-6, 2008。
- 8) Sjöberg M, Appelgren L, et al: Long-term intrathecal morphine and bupivacaine in “refractory” cancer pain. Results from the first series of 52 patients. Acta Anaesthesiol Scand 35: 30-43, 1991。
- 9) 久原 幸：がん疼痛治療の最新情報 2. 鎮痛薬の特徴・使用法と留意点 3) 鎮痛補助薬；Prog. Med. 31: 1207-1212, 2011。
- 10) 鈴木 勉：オピオイド受容体。薬局 50: 1374-1381, 1999。
- 11) 太田孝一，樽見葉子，他：終末期がん患者における血中モルヒネおよびモルヒネ代謝物の推移。ペインクリニック 22: 1409-1411, 2001。