症例報告

地域連携により安全なメサドン処方が可能となった1例

山田 英人¹⁾, 松本 禎久²⁾, 木下 寛也²⁾, 川越 正平³⁾

1) あおぞら診療所 (現 横浜南まほろば診療所), 2) 独立行政法人国立がん研究センター東病院 緩和医療科, 3) あおぞら診療所

受付日 2014 年 5 月 2 日 / 改訂日 2014 年 6 月 30 日 / 受理日 2014 年 9 月 2 日

メサドンは長時間作用型 μ オピオイド受容体作動薬であり, NMDA 受容体拮抗作用を併せもつため, 一般のオピオイドに抵抗性の疼痛に対する効果が期待される。一方で, 重大な副作用として, 呼吸抑制や QT 延長症候群・心室頻拍があり, 注意を要する。今回われわれは, 入院中にメサドンが導入され, 訪問診療中にその増量を行い, 安全に鎮痛効果が得られた症例を経験したので報告する。症例は 79 歳, 女性。後腹膜原発平滑筋肉腫の術後に局所再発をきたし, 以後, 右鼠径部に灼熱感を呈する突出痛が頻回となった。放射線照射後, オキシコドンに加え鎮痛補助薬の併用がなされたが, 眠気などの副作用が強く, 効果も乏しかった。オキシコドンからメサドンに変更後は, 突出痛の頻度は激減した。退院後の処方管理に関して地域内の多職種協働を意識した周到な準備のもとで, 退院後の疼痛悪化時には, 在宅医療の場においても重篤な副作用を伴うことなく, 効果的にメサドンを増量可能だった。

Palliat Care Res 2014; 9(4): 519-22

Key words: オピオイド抵抗性疼痛, 神経障害性痛, メサドン, 在宅医療, 多職種協働

緒言

メサドンは N-methyl-D-aspartic acid (以下, NMDA) 受容体拮抗作用を併せもつオピオイド鎮痛作動薬である¹⁾。そのため, 一般のオピオイドに抵抗性のがん疼痛への効果が期待され, 本邦ではモルヒネ, オキシコドン, フェンタニルなどの強オピオイドでは治療困難な疼痛を伴う各種がんの鎮痛目的で適応承認がとられている。一方で, メサドンは呼吸抑制や QT 延長症候群に起因する心室頻拍などの重篤な副作用が知られる。米国においては, 全オピオイド処方量の 1 割程度でしかないメサドンに関連した死亡者数が, オピオイド関連死の 3 割に達している。その理由の 1 つとして, メサドンの特性の理解不足が指摘されている²⁾。今回, 入院にてメサドンを導入し, 退院後の処方管理に関して地域内の多職種協働を意識した周到な準備のもと, 退院後の疼痛増悪に対するメサドンの増量は訪問診療にて行い, 安全かつ良好な疼痛緩和を得ることができた症例を経験したので報告する。

症例

【患者】79 歳, 女性。

【病名】後腹膜原発平滑筋肉腫。

【既往歴】虫垂切除術, 甲状腺腺腫切除術, 肝嚢胞, 左脛骨骨折。

【合併症】高血圧。

【家族歴】特記なし。

【現病歴】入院前経過: 2011 年 12 月, 下腹部痛出現。近医受診にて後腹膜平滑筋肉腫にて手術を受けたが, 2012 年 11

月に右鼠径部痛を自覚, CT 上で骨盤内再発と診断された (図 1)。

2013 年 2 月, 再発病変に対して放射線治療 (総量 30 Gy/10 Fr) が施行されたが疼痛は残存した。右鼠径部に限局した痛み性状は「火箸を押しつけられるような」と表現される神経障害性の要素が強いもので, 持続痛の訴えは乏しく, 痛みの持続時間が数十秒と短い突出痛が顕著だった。

薬物療法としてロキソプロフェン 180 mg/日, プレガバリン 150 mg/日, オキシコドン塩酸塩水和物徐放錠 (以下, OC) 30 mg/日が投与されたが, 突出痛は改善されなかった。レスキュー・ドーズ (以下, RD) として使用したオキシコドン塩酸塩水和物散 (以下, OR) 5 mg/回は, 突出痛の消失までに効果が認められず, 使用回数の増加に伴う眠気が問題となっていた。

入院後経過: 2013 年 10 月, 疼痛治療を目的に入院とし, OC からオキシコドン塩酸塩水和物注射液 (以下, OI) の持続皮下注への変更, クロナゼパム 0.5 mg/日, デキサメタゾン 4 mg/日の併用を行った。しかし OI 増量に伴う眠気, クロナゼパムによるせん妄などの問題が出現し, 突出痛の軽減も認められなかった。

そのため, オピオイド抵抗性でほかにも有効な手段がないがん疼痛と判断し, メサドンの投与を検討した。推定糸球体濾過量の低下 (40 mL/分/1.73 m²) 以外の血液・生化学検査の異常, 心電図上の QTc 間隔の延長などの所見を認めなかったため, OI からメサドンの経口投与に変更した。メサドン投与前の持続皮下注の OI の投与量が 48 mg/日であったため, OI の投与量を 24 mg/日に減量し, メサドン 15 mg/日の投与を開始した。メサドン投与開始 3 日目に突出痛の頻度が減少し,

Corresponding Author: 山田英人 | 横浜南まほろば診療所

〒 244-0815 神奈川県横浜市戸塚区下倉田町 1883 サミットストア戸塚下倉田店 2 階

TEL 045-866-1551 FAX 045-345-4399 E-mail: hd-yamada@yokohama.kanagawa.med.or.jp

図1 骨盤内再発病変

その効果を実感することができた。OIの投与中止後に突出痛の再燃を認めたが、メサドン投与開始7日後にその投与量を20 mg/日に増量したところ、突出痛の出現とRDの使用頻度は減少し、疼痛管理は良好となった。その後はメサドンによる副作用が認められず、心電図上のQTc間隔異常も認めなかったため、メサドン導入から約1カ月後に退院とし、在宅療養となった。

退院後経過:退院後のメサドンの処方、訪問診療医によって継続とした。退院後1カ月間はRDを使用することはまったくなく、旅行可能なまでにADLは改善した。以降、約5カ月間、在宅にて訪問診療医によるメサドンの処方が継続された。この間、右鼠径部痛の増悪、腹部腫瘤増大に伴う腹痛、リンパ浮腫に伴う両下肢痛などの出現によりRDの使用回数の増加がたびたび認められたが、訪問診療医が適宜メサドンの投与量を増加することで対応した。病状の進行に伴う疼痛の悪化により、2014年3月に入院するまで、メサドンの投与(70 mg/日)は継続された。

考 察

通常のアピオイドで十分な痛みの緩和が得られない、もしくは副作用のため増量が難しい場合、他のアピオイドへの変更は、その改善手段として有効である³⁾。Rileyら⁴⁾によると、モルヒネで鎮痛効果が得られないか、副作用が許容できない患者でモルヒネからオキシコドンに変更し、無効な場合はフェンタニルかメサドンに変更し、さらに無効な場合はフェンタニルかメサドンのうち未使用のものに変更すると、最終的に87%の患者に鎮痛効果が得られたとされる。

メサドンは、他のアピオイドと同様にμアピオイド受容体に対して高い親和性を有することで、強い鎮痛効果を示すのみならず、NMDA受容体拮抗作用を併せもつことから、神経障害性痛に対する効果が期待される^{5,6)}。またNMDA受容体は、アピオイドの耐性の形成と持続に重要な役割を担っており、メサドンはNMDA受容体拮抗作用を介してアピオイドの耐性の形成を改善する可能性がある⁷⁾。これらの薬理学的特徴によって、通常のアピオイドの効果が乏しい症例において、メサドンが奏功する可能性がある。

本症例における疼痛の性状は「火箸を押しつけられるような」と表現される右鼠径部中心の疼痛であり、画像所見からは骨盤内に再発した腫瘍由来の腰部神経叢の障害による神経障害性痛と考えられた。オキシコドンの増量、プレガバリン、クロナゼパム、ステロイドなどの鎮痛補助薬の併用などの一般的なWHO方式がん疼痛治療では、鎮痛効果が不十分、副作用の出現などの問題により、難治性の様相を示していた。特に、急激に増強し、数十秒で収束してしまうという極短時間の突出痛への対応には苦慮した。しかし、メサドンによって突出痛の出現は減少し、良好な疼痛管理が可能となった。その理由として、メサドンが併せもつNMDA受容体拮抗作用が大きく寄与したものと考えている。

一方、メサドンの使用には十分な注意を要する。メサドンは他のアピオイドと不完全な交差耐性を示し、その半減期は 30.4 ± 16.3 時間と長く、薬物動態の個人差が大きい⁸⁾。そのため、他のアピオイドからメサドンへの切り替え、もしくはメサドン増量の際には容易に過量投与となるリスクの認識が必要である。本症例は高齢で、腎機能低下を伴い、薬剤の選択と副作用の発現には十分な注意が必要だった。メサドンは肝臓で代謝され、その主たる代謝産物は不活性であるため、腎不全でも比較的安全に用いることができるアピオイドとされ⁹⁾、本症例でも使用可能と判断した。

また、メサドン特有の重篤な副作用としてQT延長および心室頻拍が知られ、QTc間隔と血中メサドン濃度との間には正の相関関係がある¹⁰⁾。そのため、心電図のモニタリングが必要とされ、一般にQTc間隔が450 msec以上500 msec未満の場合、治療に対する潜在的危険性と利益を勘案しながら高頻度のQTcモニタリングを要し、QTc間隔が500 msecを超えるとメサドンの中止または減量が勧められる¹¹⁾。

上記特性を有するため、メサドンは現在厳格な流通管理下で用いられており、処方の際には医師がe-learningまたは集合形式での講習受講後、理解度確認試験に合格し、処方可能医師として事前登録する必要がある。調剤についても薬剤師が同様の講習を受講し、調剤責任薬剤師として事前登録する必要がある。そのため、本症例のように在宅療養を希望された場合は、処方可能な訪問診療医と調剤薬局を、退院前に確保する必要があるが、本患者の居住する市内において処方可

能医師、薬剤師のいずれも皆無であり、当院においてもメサドンの使用経験を有する医師は存在しなかった。

一方、本患者の入院先のがん専門病院と当院との間では、地域連携の一環として在宅療養が見込まれる患者に関して、匿名化したうえで、インターネット上の掲示板を介した活発な議論を行っている。本症例については、原病に関する画像と予後予測のほかにも、高齢者総合評価に基づく本人の生活状況・認知機能・嚥下機能の評価を共有し、メサドン以外で可能な代替薬についても議論したうえで、メサドンの効果と副作用発現状況の情報共有を行った。また、当院と地域の複数の薬局との間でカンファレンスを定期的に開催しており、困難事例の相談が容易な環境だった。そのため、退院の3週間前から、余裕をもって当院のメサドン処方可能医師の養成を開始し、調剤責任薬剤師を養成できる薬局を患者宅から至近距離に手配することが可能だった。

退院後は訪問診療、訪問看護、訪問薬剤管理指導を導入し、複数職種による服薬状況、鎮痛効果および副作用の把握に努めた。特に、本症例は認知症を有していなかったものの高齢であるため、状況把握のためには介護者である患者家族に対する教育が必須であり、各職種は患者家族に対してメサドン使用上の注意点と、予想される副作用について、十分な理解が得られるまで繰り返し説明した。

また服薬について疑義が生じた際には、当院へまず連絡をするよう指導することで指示系統の1本化を図り、その後各職種へ情報共有を行う体制とした。特に、メサドンを50 mg/日へ増量した際にQTc間隔は457 msecと軽度の延長を認めたため、眠気や呼吸抑制のほかに動悸、胸部不快感、冷汗、めまいなどの自覚症状の詳細な聴取と毎週のQTc間隔の評価を前記体制のもとで行い、メサドンは在宅においても安全に増量可能だった。

しかしながら、本邦の在宅医療におけるメサドンの使用経験は未だ十分でないと考えられる。安全かつ効果的なメサドン使用のためには、退院前からの病診連携による患者状況の十分な把握と、退院後の処方管理に関して、地域内の多職種協働を意識した周到な準備が重要である。

文 献

- 1) Gorman AL, Elliott KJ, Inturrisi CE. The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. *Neurosci Lett* 1997; 223: 5-8.
- 2) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: risk for overdose from methadone used for pain relief-United States, 1999-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61: 493-7.
- 3) Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: a systematic and critical review. *Cancer Treat Rev* 2006; 32: 304-15.
- 4) Riley J, Ross JR, Rutter D, et al. No pain relief from morphine? Individual variation in sensitivity to morphine and the need to switch to an alternative opioid in cancer patients. *Support Care Cancer* 2006; 14: 56-64.
- 5) Gagnon B, Almahrezi A, Schreier G. Methadone in the treatment of neuropathic pain. *Pain Res Manag* 2003; 8: 149-54.
- 6) Morley JS, Bridson J, Nash TP, et al. Low-dose methadone has an analgesic effect in neuropathic pain: a double-blind randomized controlled crossover trial. *Palliat Med* 2003; 17: 576-87.
- 7) Ebert B, Thorkildsen C, Andersen S, et al. Opioid analgesics as noncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists. *Biochem Pharmacol* 1998; 56: 553-9.
- 8) Gourlay GK, Cherry DA, Cousins MJ. A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer. *Pain* 1986; 25: 297-312.
- 9) Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 497-504.
- 10) Eap CB, Crettol S, Rougier JS, et al. Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 719-28.
- 11) Krantz MJ, Martin J, Stimmel B, et al. QTc interval screening in methadone treatment. *Ann Intern Med* 2009; 150: 387-95.

著者の申告すべき利益相反なし

Case Report

A case report of safe methadone therapy with community cooperation

Hideto Yamada¹⁾, Yoshihisa Matsumoto²⁾, Hiroya Kinoshita²⁾ and Shohei Kawagoe³⁾

1) Aozora Clinic (Currently Yokohama–Minami Mahoroba Clinic), 2) Department of Palliative Medicine, National Cancer Center Hospital East, 3) Aozora Clinic

Methadone, which has unique mechanism of long-acting mu receptor agonism paired with N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) antagonism, is thought to have potential to control pain no longer responsive to other opioids. Fatal adverse effects of methadone are respiratory suppression and QT interval prolongation, which leads to ventricular tachycardia. Here we report a case of a patient who benefited from starting on methadone in hospital and increasing methadone safely in a home-based care setting.

A 79-year-old Japanese woman, who developed local recurrence after resection for primary retroperitoneal leiomyosarcoma, presented with frequent burning pain in right groin area. After receiving palliative radiation therapy, she took oxycodone and adjuvant analgesics but without relief, and began experiencing somnolence. She underwent opioid switching from oxycodone to methadone with her breakthrough pain remarkably improved. When her breakthrough pain recurred after discharge, escalating dosages of methadone was performed successfully with no serious adverse effects even in a home-based care setting, by forming multidisciplinary collaboration for the management of prescribing methadone among healthcare providers near her home.

Palliat Care Res 2014; 9(4): 519–22

Key words: opioid resistant pain, neuropathic pain, methadone, home-based care, multidisciplinary collaboration