

高用量モルヒネ持続注射からフェンタニルパッチへの 切り換えにより良好な疼痛コントロールが 得られた末期食道がんの 1 例

林 誠^{*1,2}, 鈴木達男¹, 岩瀬弘明³

独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター薬剤科¹

独立行政法人国立病院機構金沢医療センター薬剤科²

独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター消化器科³

Switch from High-Dose Morphine to Transdermal Fentanyl in Patient with Terminal Esophagus Cancer

Makoto Hayashi^{*1,2}, Tatuo Suzuki¹ and Hiroaki Iwase³

Department of Pharmacy, National Hospital Organization Nagoya Medical Center¹

Department of Pharmacy, National Hospital Organization Kanazawa Medical Center²

Department of Gastroenterology, National Hospital Organization Nagoya Medical Center³

[Received January 22, 2007]
[Accepted June 27, 2007]

In this paper, we report the case of a patient with terminal esophagus cancer whose cancer pain was well controlled by transdermal fentanyl.

The subject was a 68-year-old man who was diagnosed with esophagus cancer in February 2005. Chemotherapy and radiotherapy were started in June but were stopped due to adverse effects and he was hospitalized for the purposes of esophagus extension and pain control. The pain was controlled by sustained morphine injections at 400 mg/day and there were no adverse effects. He underwent percutaneous endoscopic gastrostomy due to difficulty in oral intake and was then switched to transdermal fentanyl. Since the morphine been given at a high dose, we made the switch to transdermal fentanyl over two weeks. The cancer pain could be controlled with transdermal fentanyl at 50 mg/3 days and betamethasone syrup at 1 mg/day. Our findings indicate the necessity of pharmacist intervention in switching from high dose morphine to transdermal fentanyl.

Key words — transdermal fentanyl, opioid rotation, esophagus cancer, morphine

緒 言

末期食道がん患者では腫瘍の増大により食道の通過障害をきたす。食道がんでは発がん初期段階から化学療法に対する抵抗性があり予後不良因子であることなどが明らかとなっており¹⁾, 末期における看護を含めた緩和医療が重要であると報告²⁻⁴⁾されているが, 薬剤師の関わりについての報告はほとんどない。フェンタニル貼付剤(以下, FP と略す)は経皮吸収により効果を発揮するオピオイド製剤であり⁵⁾, 食道の通過障害がある患者に対

しても鎮痛効果が期待できる薬剤である。今回食道の通過障害を伴う末期食道がん患者の疼痛に対し, 消化器内科医師の依頼から, 薬剤師が積極的にオピオイド製剤の処方設計に関与することにより, 1 日 400 mg の高用量モルヒネ持続注射で良好なコントロールが得られ, さらに FP へ変更し退院に至った症例を経験したため報告する。本研究は「症例報告を含む医学論文及び学会研究発表における患者プライバシー保護に関する指針」(<http://www.jsqs.or.jp/member/kaisoku/shishin.html>)を遵守し執筆されたものである。

* 石川県金沢市下石引町 1-1; 1-1, Shimoishibikimachi, Kanazawa-shi, Ishikawa, 920-8650 Japan

症例

患者：68 歳，男性

身長：158 cm，体重 48 kg

既往歴：特記事項なし

現病歴：2005 年 2 月頃より前胸部痛を自覚し，食道がん(手術不能，stageⅢ，T4M0N0)と診断された。6 月より化学療法(シスプラチン+テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤)と放射線療法を施行されたが，白血球減少と腎機能悪化のため中止となった。がん性疼痛に対しては外来で塩酸オキシコドン錠 40 mg/day と塩酸モルヒネ水(10 mg/回)のレスキューを処方されていたが，十分に痛みは抑えられていなかった。副作用対策としての下剤は処方されておらず，制吐剤としてマレイン酸プロクロルペラジンが処方されていた。しだいに食事摂取困難となり 10 月 24 日，食道ステント留置による食道拡張および疼痛コントロール目的で入院となった。

入院時検査所見：白血球 4,100/mm³，赤血球 224×10⁴/mm³，血色素量 9.9 g/dL，ヘマトクリット 23.1%，血小板数 22.9×10⁴/mm³ TP 5.5 g/dL，Alb 3.1 g/dL，Na 135 mEq/L，K 5.4 mEq/L，Cl 101 mEq/L，BUN 39 mg/dL，Cre 1.2 mg/dL，AST 18 IU/L，ALT 5 IU/L， γ GTP 67 IU/L。

経過および結果

入院経過と薬剤師の介入を，患者の状態に合わせて抽出した薬学的問題点に沿って示した。

1. 疼痛コントロール

入院後の疼痛とオピオイドの量を図 1 に示した。疼痛の評価は Visual Analog Scale(VAS)を使用し，体動時，安静時，睡眠時の疼痛を各 5 段階で評価し，その合計を 1 日の痛みとして表記した。

入院直後から VAS 15 という激しい痛みを訴えたため，塩酸モルヒネ持続注射を提案し開始となった。開始投与量は外来でのオキシコドン 40 mg/day から換算するとモルヒネ経口投与量で 60 mg/day，モルヒネ注射で 30 mg/day となったが，その投与量のオピオイドでも疼痛コントロール不十分であったためモルヒネ注射 50 mg/50 mL を 2 mL/hr で開始し，レスキュー投与量は 1 時間あたりの投与量 2 mg/回とした。翌日より VAS は 15 から 4-6 へと軽減し，睡眠時痛は 0-1 までに消失した。VAS とレスキューの回数を考慮しながらのモルヒネ増量を提案していった。レスキューの投与量は毎日更新されるモルヒネ持続注射の 1 時間量とした。400 mg/day まで増量し，睡眠時・安静時の VAS は 0-1 までに収まった。体動時の VAS は 2-4 まで残ったが，レスキュー投与により速やかに収まっていた。モルヒネの投与設計と同時に患者と妻へのモルヒネ注射薬に対する服薬指導を行った。モルヒネの過量投与による副作用である眠気・せん妄と，頻度の多い便秘，増量時に発現する吐き気に対して説明した。400 mg/day のモルヒネ注射にもかかわらず，眠気・せん妄は認められなかった。持続注射開始後，吐き気・食欲不振の訴えはあったが経口摂取不能であったため，嘔吐もなく患者からの持続した苦痛はみられなかった。便秘に対しては 7-10 日に 1 回腹部の膨満感が強い時にグリセリン浣腸を行ったが，排便の量はわずかであった。

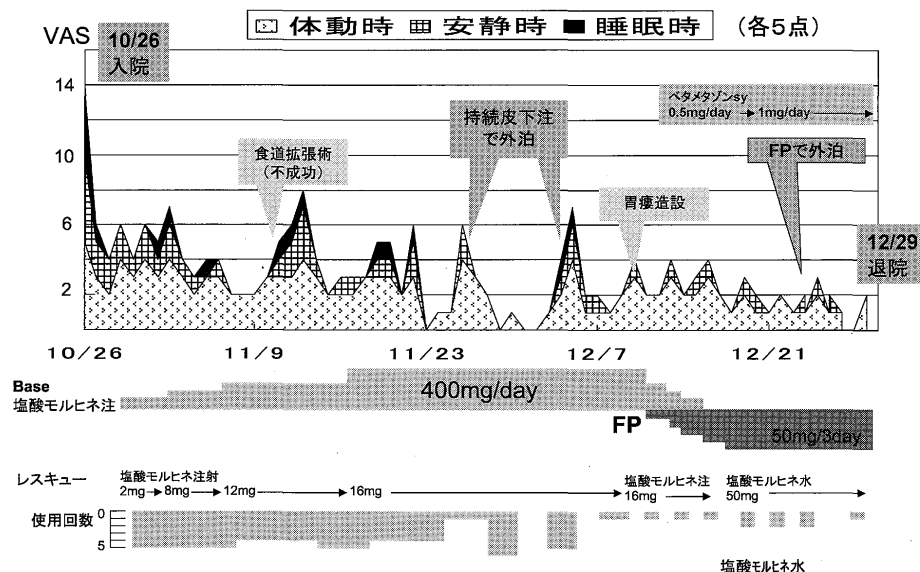


図 1. 疼痛コントロールとオピオイドの用量

2. 外泊時の疼痛・栄養管理

入院目的の一つである食道拡張術が、体動時および安静時痛のVASが0となった入院13日目に施行された。しかし、内視鏡検査では食道の通過が悪くステントが挿入できず、食道拡張は断念された。この間栄養は中心静脈より必要カロリー(1日フルカリック2号[®]2袋)を摂取していた。食道拡張術後、ステント挿入は出来なかったものの本人から、水分は少し入っていくようになったとの訴えがあり、主治医と相談し経腸栄養剤であるラコール[®]((株)大塚製薬工場)が開始となった。担当看護師から患者の妻が一度外泊させたいとの訴えがあることを聞き、主治医と相談し外泊を計画した。痛みに対しては追加注入可能な持続皮下注入ポンプを使用し、操作方法を担当看護師とともに指導した。栄養管理についてはラコール[®]を出来る限り服用するよう指導した。疼痛はモルヒネ注射400 mg/dayにてVAS 0-2にコントロールされていたため持続皮下注を行いながら2度の外泊を試みた。

外泊中の疼痛は自宅である不安から追加注入を4-5回/day行っていた。追加注入を行っているが本当に痛みが取れるか不安であるという訴えが患者からあった。栄養に関しては、ラコール[®]1本を飲むことがやっとであり、十分なカロリー摂取が出来ず、2回の外泊ともほぼ脱水の状態で病院に戻られた。ポンプの操作の煩雑さや摂取カロリー不足の問題が残り退院には至らなかった。

3. 胃瘻増設後のFPへのオピオイドローテーション

2度の外泊後疼痛が落ち着いた入院43日目に再度胃瘻造設を試みたところ、狭窄部をステントが通過し胃瘻造設に成功した。そこで以前より患者の希望であった点滴ルートからの開放を目的に、塩酸モルヒネ持続注射を

FPに変更する提案をした。モルヒネ投与量が400 mg/dayと高用量であったため段階的な変更(図2)を考えた。モルヒネ注射から経口モルヒネへの変換を1:3、経口モルヒネからフェンタニルの換算係数を100:1とし⁹⁾、塩酸モルヒネ注80 mgをFP 10 mgに換算し段階的に切り替え、問題なければ2週間でFPに変更する予定とした。レスキューは完全にFPに切り換えるまで確実に痛みを取るために持続注射で使用していた塩酸モルヒネ注射(16 mg/回)を使用することとした。以上の変更スケジュールを提案し、主治医と相談し、オピオイドローテーションすることとなった。患者へは図2のスケジュール表を用いて切り換えることを説明し、モルヒネの退薬症状である下痢に注意するよう指導した。変更13日後にFPに切り換わった。体動時痛はわずかに残ったが、レスキューの塩酸モルヒネ水(50 mg/5 mL)を胃瘻から注入することで対応可能であった。変更10日目に神経因性疼痛と思われるピリピリした痛みが出現したため鎮痛補助剤としてベタメタゾンシロップが追加された。最終的にFP 50 mg/3 daysとベタメタゾンシロップ1 mg/day、レスキューの塩酸モルヒネ水で疼痛コントロール可能となった。栄養は胃瘻からラコール[®]6包/day(1200 kcal)で管理した。本人と妻に胃瘻からの薬剤注入、消毒の手技等を指導し12月29日退院となった。

退院後の経過：患者は正月を自宅で過ごし、1月5日からは出勤していた。2月21日吐血にて緊急外来受診、内視鏡検査にて食道に全周性の壊死を認め出血が確認された。1週間後の2月28日に永眠された。

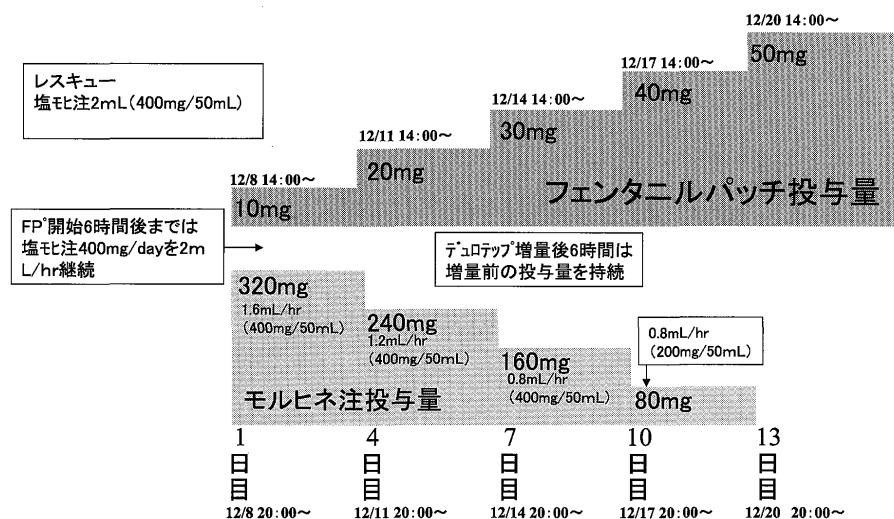


図2. フェンタニルパッチへの変更スケジュール

考 察

食事摂取困難な末期食道がん患者に対し、薬剤師が処方設計に携わることにより 400 mg/day の塩酸モルヒネ注射から FP にオピオイドローテーションし、良好な疼痛コントロールが得られた症例を報告した。川上らの調査ではモルヒネからフェンタニルへの切り替え症例 206 例のモルヒネ投与量は 20–130 mg であり、そのうちモルヒネ注射液が使用されていたのは全体の 13.6% と報告されている⁷⁾。日本では 2,280 mg の硫酸モルヒネ徐放錠から FP への切り換え報告があるが⁸⁾、これは FP と硫酸モルヒネ徐放錠との併用であり、完全に FP には移行できていない。Bleeker らは 244 mg の塩酸モルヒネ注射から段階的に FP に変更し良好なコントロールを得たことを報告している⁹⁾。これらの症例と比較しても高用量のモルヒネ注射液から FP への切り換え例は少ないと考え報告した。高用量モルヒネ製剤から FP への切り換えは、先行オピオイドの減量を緩やかにすることにより良好な疼痛コントロールが得られると報告されている^{7,10)}。またすべてを FP に切り換えるのではなく内服との併用での FP の有効性が示されている。今回の症例では内服が困難であったこと、皮下注射での疼痛コントロールを拒否したこと、十分量(モルヒネ換算 400 mg/day)のオピオイドが疼痛コントロールに必要であったこと、坐薬でのコントロールは不能であったことから、完全に FP へ移行する必要がある。内服可能であれば内服と FP の併用は疼痛コントロールに有効な手段であると考えられる。また、近年モルヒネ製剤から FP へのオピオイドローテーションはモルヒネが低用量で切り替えるほうが有用であることが報告されている¹¹⁾。今回の症例では入院時にオキシコドン 40 mg をすでに服用しており、その量でも激しい疼痛があったことから低用量からの切り替えは出来なかった。末期食道がん疼痛コントロールを行っている場合は早期からの FP 導入を考える必要がある。

今回の症例において薬剤師が貢献した介入は大きく 2 つある。一つは入院直後の激しい痛みへの対応である。入院直後より訴える激しい痛みに対し、塩酸モルヒネ持続注射を提案しその用量調節の処方設計を行った。患者には医療用麻薬のモルヒネ注射でまず痛みをとることを指導した。過量投与になった場合の呼吸抑制やせん妄、悪心・嘔吐、便秘などの副作用についても説明した。結果として 400 mg/day にて疼痛コントロールが得られ、幻覚や呼吸抑制など問題となる副作用も認められなかった。退院を目指して持続皮下注射を提案し、2 度の試験外泊を試みたが、注入ポンプ使用方法の煩雑さと 24 時間注射することへの抵抗感から持続皮下注射での退院は

拒否された。また外泊時は、栄養摂取の考慮が不足していたと考えられた。在宅中心静脈栄養は拒否されていた。患者の必要カロリーは身長 158 cm から考えると 1200–1600 kcal である。ラコール®のみでは 8 本必要となる。わずかな水分摂取は出来ていたが、1000 mL 以上の摂取は不可能であり、疼痛コントロールと患者家族の訴えから外泊を提案したが結果的に不安を与えており、反省する点であると考ええる。もう一つの介入は、胃瘻増設後の FP へのオピオイドローテーションである。400 mg と高用量のモルヒネを一度に FP に変更することは危険であり段階的に変更した。硬膜外モルヒネ 300 mg/day から 2 日間で FP に変更した症例ではモルヒネの退薬症候による激しい下痢が出現したとの報告がある¹²⁾。高用量モルヒネからのオピオイドローテーションは退薬症候に注意しながら段階的な変更が重要である。モルヒネから FP への換算係数は Donner⁶⁾らが提唱した 100:1 を用い、モルヒネ注射 80 mg を FP 10 mg に換算し変更する処方設計を行った。結果として 14 日間でモルヒネの退薬症候の出現なく安全な FP への変更に繋がった。変更するにあたってはスケジュール(図 2)を患者および家族に説明することにより、不安を最小限に抑えて切り換えていくことができた。カルテに同様のスケジュールを記載したことにより医師および看護師の理解と協力が得られたことも成功の要因であると考えられた。オピオイドローテーションでは換算係数が重要ではなく、変更後の患者の痛みにあわせて投与量を調整していくことが重要である。レスキューに関しては、痛みを確実にとる意味で完全に FP に切り換えるまでモルヒネ注射を使用した。これにより FP 切り換え中の痛みはしっかりと治まっていた。塩酸モルヒネの坐薬を使用することも提案したが、退院後は外出を多くしたく、自分でできなくなった場合は妻が行わなくてはいけないことを理由に拒否された。そのため FP に切り換え後のレスキューは塩酸モルヒネ水を使用した。今回 FP へ切り換えられたもう一つの要因は、胃瘻増設が行えたことである。患者は末期の食道がんであり経口摂取はほとんど不可能であったが、胃瘻が増設されたことからレスキューおよび鎮痛補助薬やその他の薬剤が投与可能となり FP へのオピオイドローテーションすることができた。オピオイドローテーションは一般的に副作用が問題となった場合に行われるが^{13,14)}、今回は患者の QOL を考慮し変更した。患者は持続注射での退院を強く拒まれていた。FP 変更により退院でき、1 カ月ではあるが自宅での生活を送ることができたことは、QOL の改善に貢献したと考えられた。

食道がん患者に対しては経口摂取可能な時期から病状を考慮し、患者の同意が得られれば計画的に胃瘻増設を行うことが、その後の疼痛コントロールおよび QOL に

重要である。末期食道がん患者に対するFPは在宅での疼痛コントロールを可能とし、QOLも改善させる製剤である。高用量モルヒネ製剤からFPへの変更は患者に不安を与えない説明や段階的変更、レスキュー薬の調整など多くの薬学的管理を必要とするため、薬剤師の処方設計への積極的な介入が重要である。

引用文献

- 1) 島田英昭, 松原久裕, 落合武徳, 食道癌診療の現況と展望 食道癌の治療遺伝子治療, 日本外科学会雑誌, **103**, 371-375 (2002).
- 2) 柿沼利枝, 寺崎順子, 益子恵子, 高齢者の術後合併症発症予測と周手術期看護 事例にみる看護の実際 高齢である食道がん患者への看護, 臨床看護, **28** 巻, 1638-1647 (2002).
- 3) 三浦浅子, 儀俄友子, 終末期にある食道癌患者の外泊支援へのアプローチ 最後の願いを叶える看護, 第35回日本看護学会論文集—成人看護, **11**, 301-303 (2005).
- 4) 瀧川千鶴子, 小川奈美, 小栗千里, 高後友之, 佐々木聡美, 細川正夫, 緩和医療における輸液 終末期がん患者の終末期栄養療法としての輸液治療—食道癌, 緩和医療学, **6**, 115-123 (2004).
- 5) 外須美夫, ここまで知っておきたい痛みへのアプローチ外用薬で痛みを除く 経皮吸収型持続性がん疼痛治療薬(フェンタニルパッチ)の特徴と注意点, 痛みと臨床, **5**, 416-420 (2005).
- 6) B. Donner, M. Zenz, M. Tryba, M. Strumpf, Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain, *Pain*, **3**, 527-534 (1996).
- 7) 泉薫, 脇山茂樹, 松山博之, 大量モルヒネからフェンタネスト, デュロテップへとオピオイド変更を行った一症例, 日本ペインクリニック学会誌, **12**, 282 (2005).
- 8) 貝沼潤, 須藤充子, 湖山尚美, 橋口一弘, 厚田幸一郎, 高用量モルヒネ製剤使用患者に対するフェンタニルパッチの使用経験, 日本病院薬剤師会雑誌, **39**, 309-312 (2003).
- 9) C.P. Bleeker, R.C. Bremer, D.A. Dongelmans, R.T. van Dongen, B.J. Crul, Inefficacy of high dose transdermal fentanyl in a patient with neuropathic pain, a case report, *Eur. J.Pain.*, **3**, 325-329 (2001).
- 10) 青柳祐子, 篠原悦子, 石田里子, 高用量硫酸モルヒネ内服からフェンタニルパッチへの切り替え, 日本ペインクリニック学会誌, **12**, 239 (2005).
- 11) 山崎真澄, 青木達哉, 橋政昭, 明石貴雄, 低用量モルヒネ製剤からフェンタニルパッチへの切り替え方法による癌性疼痛コントロールの有用性, 癌と化学療法, **33**, 217-221 (2006).
- 12) 吉沼裕美, 蓮見謙司, 村山隆紀, 持続硬膜外モルヒネ鎮痛法からフェンタニルパッチによる鎮痛法への移行時に激しい下痢をきたした1症例, 日本ペインクリニック学会誌, **10**, 55-58 (2003).
- 13) 的場元弘, 国分秀也, 外須美夫, 緩和医療の最前線 オピオイドの使い方, 臨床麻酔, **3**, 545-554 (2004).
- 14) 川上和宜, 高橋郷, 青山剛, 神杉香代子, 杉山肇, 中村安生, 森川明信, モルヒネ製剤からフェンタニルパッチへの切り替え状況の実態調査, 医療薬学, **31**, 839-844 (2005).