

難治性の病的骨折部術後痛に対してオピオイドスイッチング及びケタミン併用が有効だった1例

小田 浩之, 合田由紀子

要 旨

症例は66歳女性。乳癌骨転移に伴う左大腿骨転子下病的骨折に対して骨接合術が行われたが、術後1年半にわたり、フェンタニル貼付剤の定期使用及びモルヒネ内用液のレスキュー使用を合わせてモルヒネ経口換算1,080mg/日程度のオピオイドを使用しながら、夜間も臥床できないような痛みが続いていた。このためオピオイドをオキシコドンに切り替えるとともに一時的にケタミンの持続注射を行なったところ、痛みは1日2～3回のレスキュー使用でコントロールできるようになり、オピオイド使用量はモルヒネ経口換算450mg/日程度に減量された。オピオイドスイッチング及びケタミン併用はオピオイド鎮痛耐性の改善に有効であると考えられた。

キーワード：オピオイドスイッチング、ケタミン、オピオイド鎮痛耐性

はじめに

がん性痛などに対するオピオイドの長期間大量投与の症例では、オピオイドの鎮痛耐性の形成に注意を払う必要がある。今回我々は、病的骨折部術後痛に対してオピオイド長期大量投与にもかかわらず十分な鎮痛が得られなかった症例において、オピオイドスイッチング及び一時的なケタミン併用により痛みの改善と鎮痛薬の大幅な減量を図ることができたので報告する。

症 例

患者：66歳 女性

主訴：左大腿部痛

介入時までの現病歴：当院緩和ケアチーム介入12年前に紹介元病院において左乳がんに対する手術を受け、同4年前に骨転移認め抗がん剤、分子標的薬、ビスフォスフォネート投与などを受けてい

た。同1年半前に左大腿骨転子下病的骨折があり、観血的手術（ロングガンマネイル骨接合術）が実施されたが、術後から受傷部を中心とした痛み（以下、左大腿部痛）が持続し、睡眠障害が続いていた。同1ヶ月前に転倒した際に右肘部を殴打し、右上腕骨通頸骨折と診断され、同部位接合術目的に当院入院したが、左大腿部痛が強く、手術予定日の朝、左大腿部痛の緩和を目的に緩和ケアチーム介入となった。

既往歴：左乳がん（54歳）、慢性腎不全（62歳、透析治療中）、左大腿骨転子下骨折（64歳、ロングガンマネイル骨接合術施行）

家族歴：特記すべきことなし

生活歴：主婦。夫と二人暮らし。長女は遠隔地居住

介入時現症：ECOG Performance Scaleは3。

左大腿部痛はNumeric Rating Scale（以下、NRS）8-9/10の持続痛・体動時痛であり、これにより仰向けになることができず、夜は座ったまま短時間の睡眠を繰り返していた。

左大腿部痛に対しては、前医よりフェンタニル

貼付剤7.2mg/日(デュロテップMTパッチ®16.8mg/3日を3枚)及びプレガバリン25mg/日の定期処方が行われ、さらにレスキューとして、モルヒネ内用液60mg/回(オプソ®10mg包を6包/回)が処方されていた。介入時には概ね6回/日のレスキュー使用があったと報告を受け、1日あたりのオピオイド使用量は経口モルヒネ換算で1,080mg/日であった。

今回手術予定の右上腕部の痛みは訴えなかった。

採血データは、透析患者であり腎機能がUN 55mg/dL、Cr 6.97mg/dLと悪化を認め、電解質もNa 124mEq/L、K 5.2mEq/Lと異常が見られた。骨転移の関連としてはALP 1081U/Lと高くなっていたが、Caは8.9mEq/L(補正後)とやや低い程度だった。CRPは0.73mg/dL、WBCは9700/mm³とわずかに高値であった。

画像所見では、左大腿骨転子下骨折部位に髓内釘を確認し、一部に硬化性変化はあるが骨折部の癒合は認められていなかった。髓内釘で固定されていたが不安定さを認め、それによる激痛と考えられた。(図1)



図1 左大腿部CT

左大腿骨転子下骨折部は髓内釘で固定されているが骨折部の癒合は認められず、十分な安定性は確保されていないと考えられた。

介入後経過：介入日午後には右上腕骨の手術が予定されていたため、フェンタニル貼付剤は継続貼付としたまま、ただちにオキシコドン・ケタミン各2.08mg/h(50mg/日)の持続皮下注を開始し、手術後は右上腕骨術後痛の対策も兼ねてそれぞれ4.17mg/h(100mg/日)に増量し、早送りとベース量調節でタイトレーションした。その夜は1年半ぶりに仰向けで眠ることができた。

翌日以降さらに薬物調整を続け、介入2日目朝からオキシコドンは注射剤から徐放剤240mg/日の内服に変更し、ケタミンは8.33mg/h(200mg/日)に増量し持続皮下注で継続した。この結果、痛みは時折の電撃痛が残ったが平時はNRS4~5/10程度で経過し、レスキューは介入2日目よりモルヒネ内用液60mg/回をオキシコドン速放剤20mg/回に変更したが、1日に2~3回使用する程度で過ごすことができた。

その上で、フェンタニル貼付剤を徐々に減量し、介入3日目に4.8mg/日に(即ちデュロテップMTパッチ®16.8mg/3日を3枚から2枚に)、介入6日目に2.4mg/日に(同1枚に)した上で、介入10日目に使用を終了した。

痛みの増強はなかったが、ただしこの頃より眠気と複視の訴えが現れた。このため介入8日目にケタミンを5.83mg/h(140mg/日)に、介入10日目には4.17mg/h(100mg/日)に、介入13日目に2.08mg/h(50mg/日)に減量し、介入20日目には皮下注を終了した。

ケタミンの減量が進むにつれ、痛みの訴えが強くなったわけではないがレスキューの使用回数が増加した。介入19日目にはプレガバリンを50mg/日に増量したが、ケタミン終了日の介入20日目にはレスキュー使用回数が8回に達した。ただし看護師からは、目が覚めたらレスキューを要求するなど痛みとは関係なく習慣的に使用することがあるとの報告を受けた。このため患者と面談し、痛みの不安などを傾聴の上、レスキュー適正使用の必要性などを説明し、患者の了解を得て、レスキュー使用はオキシコドン速放散とアセトアミノフェン末300mg/回を交互に使用することとした。この結果、その後特に突出痛に困ることなく、またアセトアミノフェンの効果不良を訴えることもなく経過した。紹介元病院への帰院が決まってからはレスキュー使用回数が減り、退院前にはオキ

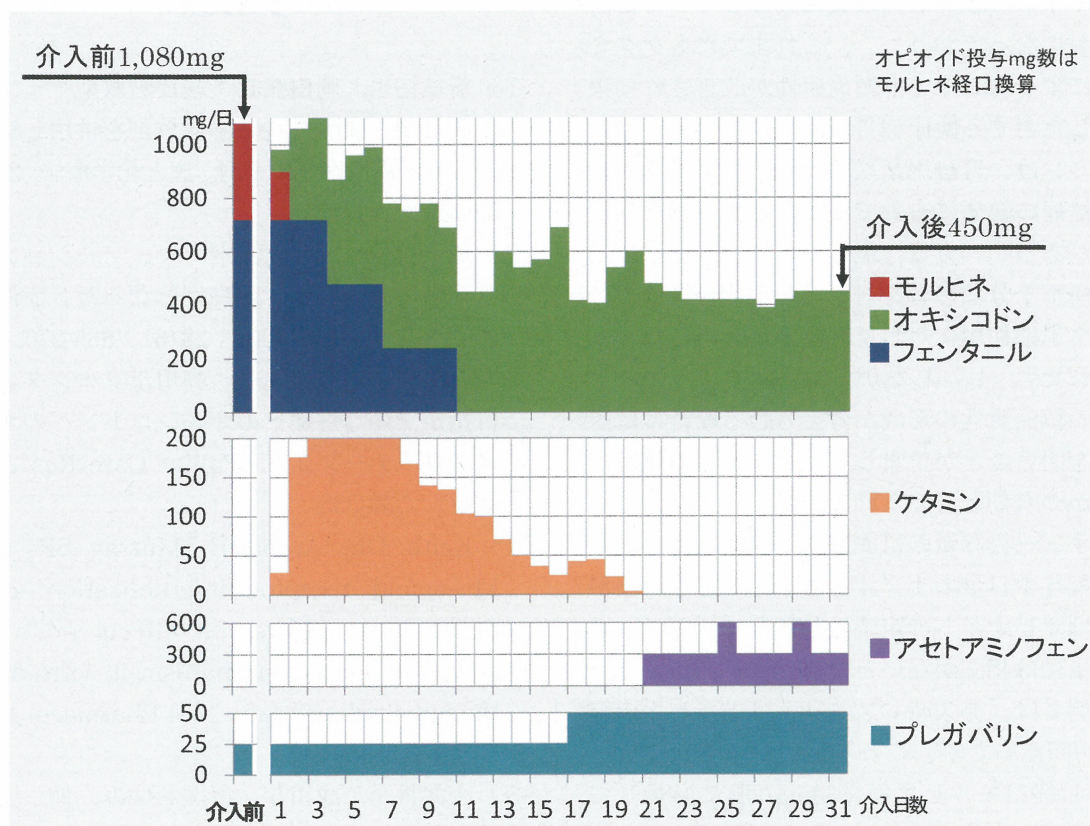


図2 オピオイドと併用鎮痛薬の使用量推移
オピオイド投与量はモルヒネ経口換算で介入時に約1,080mg/日であったものが、退院時には約450mg/日に減少した。

シコドン速放剤は2～3回/日の使用に減少し、介入31日目転院した。退院時の1日あたりのオピオイド使用量は経口モルヒネ換算で450mg/日(オキシコドン速放散使用3回/日を含む)で、入院時に比べて半分未満に減量されていた。

介入期間中のオピオイドと併用鎮痛薬の使用量推移を図2に示した。

考 察

患者は左大腿骨転子下病的骨折に対する観血的手術後、骨折部が化骨形成されず不安定性が残存し、これによる痛みに対して長期にわたり大量のオピオイド投与が続けられたが十分な効果が得られていなかった。これはフェンタニルやモルヒネが鎮痛耐性形成により十分効果を発揮していない可能性があったため、オキシコドンへのオピオイドスイッチングを行うとともにケタミンを一時的

に使用し鎮痛耐性の改善や痛みの緩和を図った。その結果、介入後ただちに疼痛は緩和し1年半ぶりに横になって眠ることができ、オピオイド投与量はモルヒネ経口換算で介入時に1080mg/日であったものが、退院時には450mg/日と大幅に減少した。

患者は介入前までフェンタニル貼付剤が投与されていたが、フェンタニルはオピオイドのなかで鎮痛耐性を形成しやすいことが報告されており^{1)~3)}、基礎研究でも長期使用によりμオピオイド受容体が失活する分子メカニズムが報告されている^{4)~6)}。従って、フェンタニル投与が長期に及び、鎮痛耐性が疑われる場合にはオピオイドスイッチングを検討することが望ましい。

ケタミンは静注・筋注用麻酔薬であるが、麻酔作用をもたらさない低用量でも強い鎮痛作用を有し、その作用機序はNMDA受容体拮抗作用と言われている。NMDA受容体は、基礎研究におい

てオピオイドの鎮痛耐性形成に関与していることが明らかになっており^{7)~8)}、これまでもケタミン投与によりオピオイド鎮痛耐性が改善され効果が回復したとする臨床報告が出されている^{9)~10)}。

ケタミンは、麻酔用量以下の低用量でがん性神経障害性痛の鎮痛に有効であったとする無作為比較試験がある¹¹⁾一方で、最近の報告ではオピオイドで鎮痛不十分な患者を対象とした比較試験ではモルヒネ単独使用に対して有意性が認められなかったとされた¹²⁾。しかしながら本症例のようにオピオイドの鎮痛耐性の形成が考えられる場合には耐性改善を図ることが望ましく、ケタミンの使用は合理的かつ有効と考えられる。

レスキュー投与量の目安は、一般にはオピオイド定期投与1日量の1/4から1/8とされるが、実際にはオピオイドの定時投与量とレスキュー必要1回量には相関がないという報告がある^{13) 14)}。

本症例では、介入時レスキューはモルヒネ内容液60mg/回だったが、これをオキシコドン速放散20mg/回(経口モルヒネ換算30mg/回)に減量しても鎮痛効果に支障がなかった。この原因のひとつは、モルヒネからオキシコドンへのスイッチング及びケタミン併用によるオピオイド鎮痛耐性改善の効果が挙げられる。しかしまた本症例では、ケタミンを徐々に減量する過程でレスキュー使用頻度が増えた際に、アセトアミノフェン300mg/回の頓用使用でも患者は安心して鎮痛を得ることができ、また紹介元病院への帰院が決まってからレスキュー使用回数が減っていたことを鑑みれば、そもそもレスキューが、突出痛のたびに使用するのみならず、痛みの恐怖などから多用され習慣化していたことも考えられる。レスキュー投与が頻回となる場合には、患者の求めのままにオピオイド投与を重ねる前に、レスキューの有効さ、適正さを吟味し、不用意なオピオイド投与量増大を招かないよう注意することが必要と思われた。

難治性の病的骨折部術後痛に対するオピオイドの長期大量投与を行っていた患者において、オピオイドスイッチング及び一時的なケタミン併用により痛みの改善と大幅な鎮痛薬減量が図られた症例を経験した。

参考文献

- 1) 新城拓也, 岡田雅邦: 経皮吸収型フェンタニル貼付剤と硫酸モルヒネ徐放剤を併用し鎮痛が得られた癌性疼痛の1例. 癌と化学療法 2005; 32(12): 1997-2000.
- 2) 坂下美彦: オピオイド・ローテーションにより疼痛コントロールが良好となった3症例. ペインクリニック 2007; 28(6): 865-870.
- 3) 赤司雅子, 有賀悦子: 高用量フェンタニル貼付剤が無効な疼痛へのオキシコドンへのオピオイドローテーション. Palliat Care Res 2011; 6(1): 330-335.
- 4) Keith DE, Anton B, Murray SR, et al: Mu-opioid receptor internalization: opiate drugs have differential effects on a conserved endocytic mechanism in vitro and in the mammalian brain. Mol Pharmacol 1998; 53: 377-384.
- 5) 今井哲司, 成田年, 尾関あゆみ, 他: 慢性疼痛下における morphine, fentanyl および oxycodone 誘発鎮痛耐性およびその分子機構の相違. 日本神経精神薬理学雑誌 2008; 28(5-6): 169-176.
- 6) 伊藤久勝, 池上大悟, 酒井寛泰, 他: 特集 オキシコドン製剤を使いこなす オキシコドンの今後の可能性—基礎研究の観点から—. がん患者と対症療法 2012; 23(1): 41-47.
- 7) Trujillo KA and Akil H: Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. Science 1991; 251: 85-87.
- 8) Wong CS, Hsu MM, Chou YY, et al: Morphine tolerance increases [³H]MK-801 binding affinity and constitutive neuronal nitric oxide synthase expression in rat spinal cord. Br J Anaesth 2000; 85: 587-591.
- 9) Bell RF: Low-dose subcutaneous ketamine infusion and morphine tolerance. Pain 1999; 83: 101-103.
- 10) Shimoyama N, Shimoyama M, Inturrisi CE, et al: Ketamine attenuates and reverses morphine tolerance in rodents.

- Anesthesiology 1996 ; 85 : 1357-1366.
- 11) Mercadante S, Arcuri E and Tirelli W: Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: a randomized, crossover, double-dose study. J Pain Symptom Manage 2000 ; 20 : 246-252.
 - 12) Hardy J, Quinn S, Fazekas B, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain. J Clin Oncol 2012 ; 30 : 3611-3617.
 - 13) Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, et al: Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). Pain 2001 ; 91 : 123-130.
 - 14) 富安志郎：がん疼痛治療における突出痛対策. Pharma Medica 2013 ; 31(9) : 125-131.

Opioid switching with transient use of ketamine improved the intractable postoperative pain due to pathological femur fracture in a breast cancer patient:
a case report

Koji Oda, Yukiko Goda

Department of Palliative Care, Sapporo City General Hospital

Summary

A 66-year-old female with breast cancer, who had undergone osteosynthesis for left femur pathological fracture, was suffering from pain of the affected area in spite of transdermal fentanyl patch and morphine rescue doses that amounted approximately to 1,080mg/day in terms of oral morphine. She couldn't lie in the supine position and her sleep had been disturbed by the severe pain for a year and a half after the operation. Therefore, we switched prescription of fentanyl patch to that of oral oxycodone and we concomitantly used ketamine by means of continuous subcutaneous injection. After that, she was relieved from her intractable pain with a few rescue doses and then the ketamine use was tapered off. Finally, her daily consumption of opioid decreased to approximately 450mg/day in terms of oral morphine. Opioid switching and transient administration of ketamine was considered to be effective for that intractable pain caused by releasing the opioid tolerance.

Keywords: opioid switching, ketamine, opioid tolerance