

難治性疼痛に対して 抗精神病薬が著効した3症例

鳥山陽子[†] 藏本ちひろ 植村 隆³⁾ 宮崎浩行
中尾孝彦 有森葉子¹⁾ 柴田茂樹²⁾

IRYO Vol. 66 No. 6 (270-275) 2012

要旨

国立病院機構長崎医療センター緩和ケアチームの活動の中で、オピオイド・鎮痛補助薬に耐性を示した難治性疼痛に対して抗精神病薬が著効した3症例を経験した。いずれの症例ともに高用量のオピオイド、複数の鎮痛補助薬を使用していた。突発痛、不安、不眠の訴えがあり、オピオイドのベース増量は無効であり、オピオイド過量にもなう眠気もみられなかった。せん妄と考えられる症状が出現したため、リスペリドン内服液を開始したところ、突発痛の訴えが減少し、オピオイドの減量が可能となった症例もあった。抗精神病薬によりせん妄が治療されたことで除痛に繋がった可能性と抗精神病薬による鎮痛の可能性が考えられた。今回の症例から抗精神病薬がオピオイド・鎮痛補助薬耐性の疼痛に対して新たな選択肢となる可能性が示唆された。

キーワード 緩和ケアチーム、オピオイド、鎮痛補助薬、抗精神病薬、リスペリドン

緒言

2007年3月より国立病院機構長崎医療センター（以下、当院）では、医師、看護師、薬剤師スタッフからなる緩和ケアチームが、WHO方式によるがん疼痛治療法（→275pを参照）に基づき、がん患者の疼痛治療にあたっている。その中でオピオイドを240mg/日以上使用し、鎮痛補助薬を多数併用しても鎮痛効果のなかったオピオイド・鎮痛補助薬耐性の難治性疼痛に対して抗精神病薬リスペリドンが著効し疼痛がコントロールできた症例を経験したので報告する。

対象および方法

当院緩和ケアチームに診療依頼された症例の中でオピオイド・鎮痛補助薬耐性でリスペリドンが著効した症例を対象に、電子カルテからオピオイドの投与量、鎮痛補助薬の種類、レスキューの回数を後方視的に調査し、各症例の共通点について考察した。

症例1

35歳女性、子宮頸がん（stage II a）

介入理由：化学療法中にイレウスを生じ入院となった。疼痛の悪化も認めため緩和ケアチームに診

国立病院機構長崎医療センター 薬剤科 1) 看護部, 2) 麻酔科, 3) 国立がん研究センター東病院 薬剤部
† 薬剤師

別刷請求先：鳥山陽子 国立病院機構長崎医療センター 薬剤科 〒856-8562 長崎県大村市久原2丁目1001-1
(平成23年9月30日受付, 平成24年4月13日受理)

Three Cases in which an Antipsychotic Drug was Effective on Intractable Pain.

Yoko Toriyama, Chihiro Kuramoto, Takashi Uemura³⁾, Hiroyuki Miyazaki and Takahiko Nakao, Yoko Arimori¹⁾, and Shigeki Shibata²⁾, Department of Pharmacy, 1) Nursing Division, 2) Department of Anesthesia, NHO Nagasaki Medical Center, 3) Department of Pharmacy, National Cancer Center Hospital East

Key Words: palliative care team, opioid, adjuvant analgesics, antipsychotic drug, risperidone

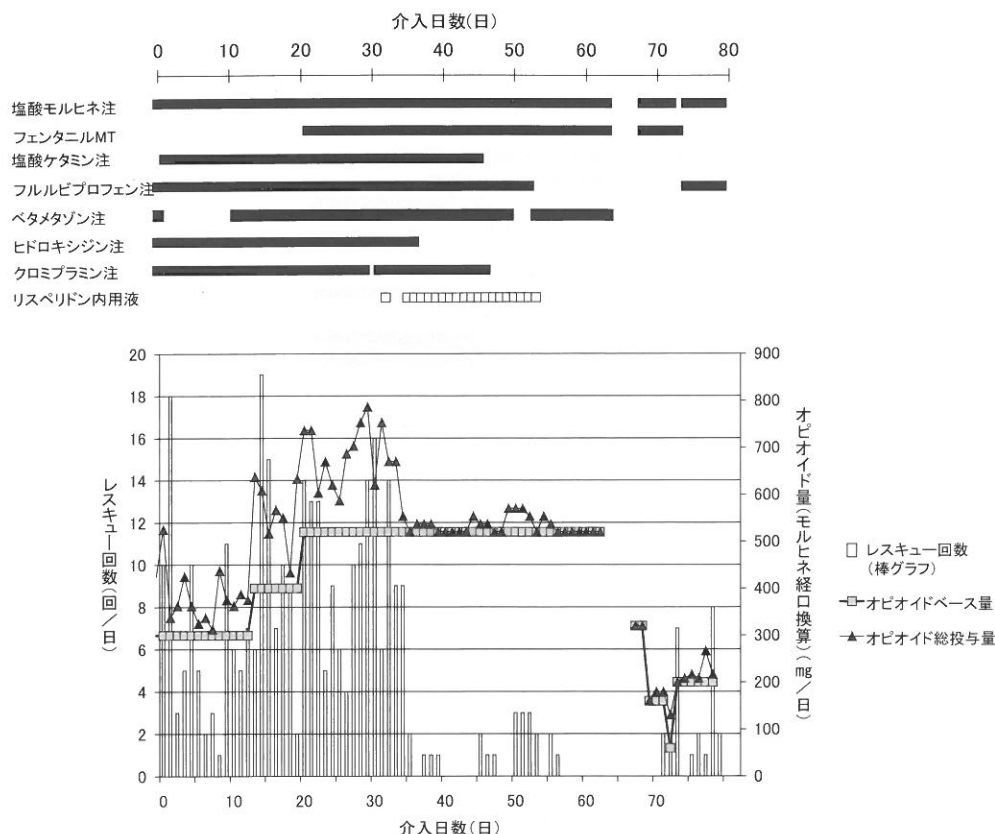


図1 症例1におけるレスキュー回数とオピオイド量の推移および、鎮痛補助薬、抗精神薬使用歴

療依頼された。継続的に患者と関わっていたが、主治医より患者へ予後および今後の治療方針について告知を行ったところ疼痛が悪化した。

告知時の疼痛管理：鎮痛薬として塩酸モルヒネ注150mg/日（モルヒネ経口換算300mg/日）、フルルビプロフェン注200mg/日を使用していた。鎮痛補助薬としてクロミプラミン注25mg/日、ベタメタゾン注2mg/日、ヒドロキシジン注25mg/日を使用していた。

告知後の鎮痛補助薬、抗精神病薬使用歴：告知後のオピオイド量、鎮痛補助薬の使用歴、レスキュー回数の動向を図1に示した。

告知時点で患者はイレウスをおこし、経口投与困難であったため注射剤を中心に疼痛コントロールを試みた。ケタミン注100mg/日を使用開始し、塩酸モルヒネ注を200mg/日に増量した。患者の在宅への意思を尊重し、レスキュー相当分をフェンタニルMTパッチ8.4mgに換算してオピオイドのベース増量を行った。このときのオピオイドベース量は合計モルヒネ経口換算520mg/日に達した。しかし疼痛コントロール不良に加え、不眠の訴え、夜間の辻褄^{つじつま}の合わない言動が出現し、せん妄と診断された。リスペリ

ドン内用液0.5mgを頓用で開始した。リスペリドン内用液を開始したところ、睡眠が取れるようになったため、リスペリドン内用液1mg/日での定時服用に変更した。疼痛軽減し傾眠傾向がみられたため、鎮痛補助薬を検討し、ヒドロキシジン注、塩酸ケタミン注、クロミプラミン注を中止した。また在宅移行を考え、ベタメタゾン注、フルルビプロフェン注を内服薬へ変更した。変更後もレスキュー回数が増加することなく、傾眠傾向が出現したため、塩酸モルヒネ注を漸減中止した。中止後より疼痛が再燃したため、フェンタニルMTパッチを中止し塩酸モルヒネ注100mg/日で再開したところ、疼痛は軽減した。

告知後の最大オピオイドベース量はモルヒネ経口換算520mg/日であったが、退院前には塩酸モルヒネ注100mg/日（モルヒネ経口換算200mg/日）まで減量することができた。リスペリドン内用液使用前後でレスキュー回数は平均8.6回/日から平均1.9回/日に減少した。

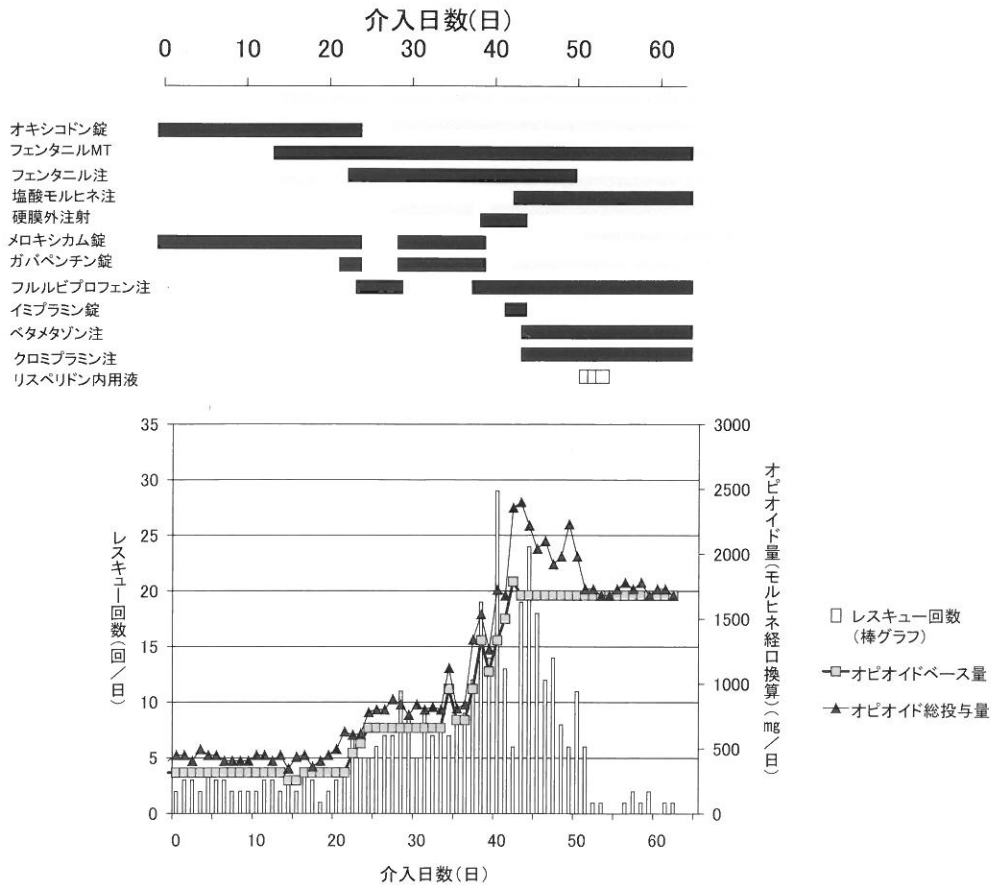


図2 症例2におけるレスキュー回数とオピオイド量の推移および鎮痛補助薬、抗精神薬使用歴

症例2

57歳男性，膀胱がん（stage IV）

介入理由：化学療法中にイレウスをおこし入院となった。鎮痛薬調節のため緩和ケアチームに診療依頼された。

依頼時の疼痛管理：鎮痛薬としてオキシコドン錠210mg/日（モルヒネ経口換算315mg/日），メロキシカム錠10mg/日を使用していた。

介入後の鎮痛補助薬，抗精神病薬使用歴：介入後のオピオイド量，鎮痛補助薬の使用歴，レスキュー回数の動向を図2に示した。

オキシコドン錠による便秘が緩下剤でコントロールできなかったため，フェンタニルMTパッチへのローテーションを試みた。さらに神経因性疼痛が出現し，ガバペンチン錠200mgを追加した。しかし，不眠による苦痛，精神的ストレスが重なり疼痛増強，一時内服困難となった。内服薬を中止，適宜注射剤へ変更し疼痛コントロールを行った。Day37に実母の骨折を契機に倦怠感，呼吸困難感，疼痛増悪したため，フェンタニル注を用いて硬膜外ブロック（モ

ルヒネ経口換算1,788mg/日）を施行した。しかし疼痛，不眠は変わらなかった。硬膜外ブロックは苦痛が大きいため抜去した。不眠に対しイミプラミン錠25mgを開始したが，内服困難感があったためクロミプラミン注25mgへ変更した。全身倦怠感に対してベタメタゾン注8mgを開始した。夜間にせん妄症状が出現したため，リスペリドン内用液1mgを開始したところ，睡眠が得られレスキュー回数が減少した。傾眠傾向となったため，リスペリドン内用液を中止したが疼痛が増強することはなかった。疼痛をコントロールできたため，転院となり緩和ケアチーム介入終了となった。転院時のオピオイドベース量はモルヒネ経口換算1,680mg/日であった。

実母骨折時から介入終了までの間，リスペリドン使用前後でレスキュー回数は平均14.3回/日から平均1.2回/日へ減少した。

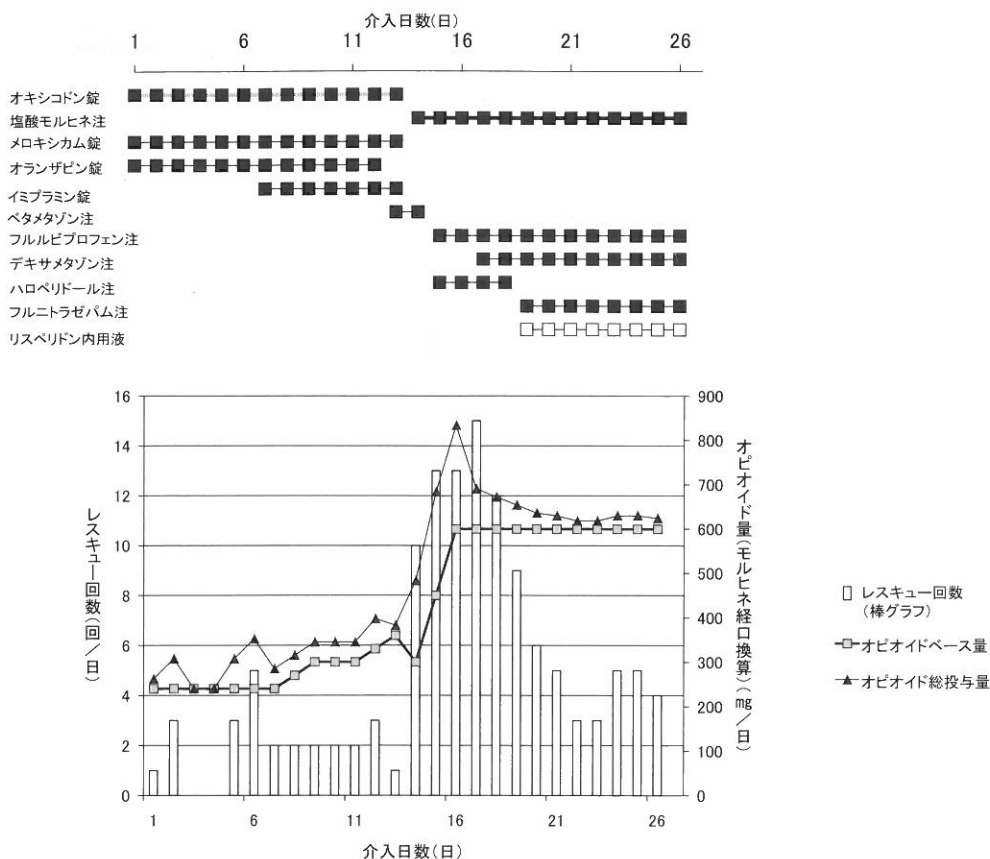


図3 症例3におけるレスキュー回数とオピオイド量の推移および鎮痛補助薬、抗精神薬使用歴

症例3

67歳女性，胃がん（stage IV）

介入理由：化学療法中に多量の腹水を認めたため入院となった。鎮痛薬調節のため緩和ケアチームに診療依頼された。

依頼時の疼痛管理：鎮痛薬としてオキシコドン錠160mg/日（モルヒネ経口換算240mg/日），メロキシカム錠10mg/日を使用していた。制吐薬としてオランザピン錠5mg/日を使用していた。

介入後の鎮痛補助薬・抗精神病薬使用歴：介入後のオピオイド量，鎮痛補助薬の使用歴，レスキュー回数の動向を図3に示した。

入院後抑うつ傾向となったため，疼痛，精神症状を考慮し，イミプラミン錠30mgの内服を開始した。嘔気は落ち着いたためオランザピン錠を中止した。腹水貯留と倦怠感の緩和にベタメタゾン錠0.5mgの内服を開始し，嘔気，倦怠感が軽減したことから4mgまで増量した。しかしDay14にイレウスをおこしたため，オキシコドン錠，メロキシカム錠を塩酸モルヒネ注150mg/日（モルヒネ経口換算300mg/日），フルルビプロフェン注50mgへ変更し，その他の内服

薬を中止とした。せん妄症状が出現し，ハロペリドール注5mgを開始した。疼痛の訴えが続きレスキュー回数が増加したことから，オピオイド量を塩酸モルヒネ注300mg/日（モルヒネ経口換算600mg/日）に増量したが，疼痛コントロール不良で，不眠の訴えは続いた。全身倦怠感の訴えも強くデキサメタゾン注4mgを開始し，ハロペリドール注をリスパダール内用液2mgへ変更，さらに睡眠導入剤としてフルニトラゼパム注2mgを開始した。熟眠が得られ，レスキュー回数も減少した。

イレウス発現後介入終了までの間，リスパダール使用前後でレスキュー回数は平均12.6回/日から平均5回/日に減少した。しかし全身倦怠感の訴えは変わらなかった。

各症例についてリスパダール内用液投与前後でのレスキュー回数の比較を図4に示した。

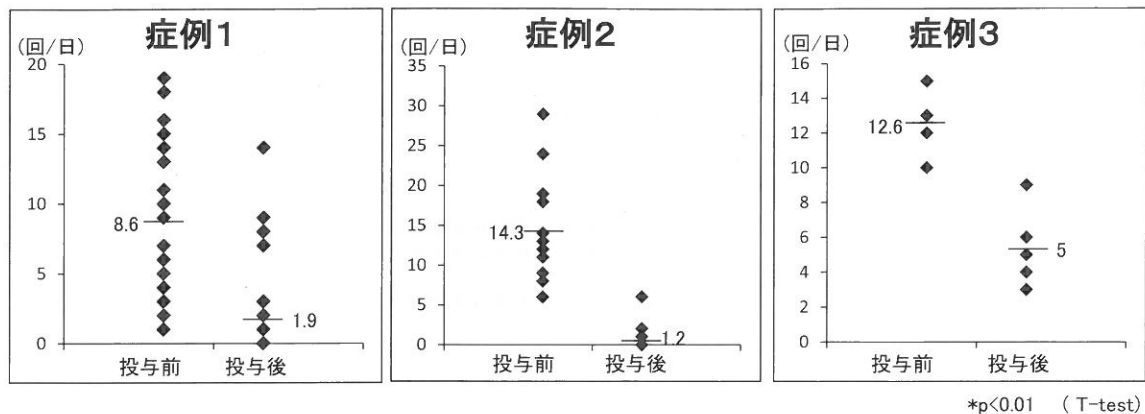


図4 各症例におけるリスペリドン投与前後でのレスキュー回数の比較

グラフ中の数値：平均レスキュー回数

リスペリドン内用液投与後はレスキュー回数が減少した。

*p<0.01 (T-test)

考 察

今回経験した3症例は強度の精神ストレス後にレスキュー回数が増加した経緯を持つ。痛みの感じ方を増強する因子として不安、悲しみ、不眠などが知られている¹⁾。3症例の不安、不眠は疼痛の閾値を下げ、疼痛に対し過敏になっていることが考えられる。また、せん妄の原因となりうる因子に疼痛、不安、オピオイドなどが挙げられることはすでに知られている²⁾。疼痛コントロール不良状態の持続、治療できない不安、および高用量オピオイドの使用によりせん妄が惹起された可能性が考えられる。せん妄は原因を取り除くとともに抗精神病薬を使った薬物治療が必要な状態である²⁾。今回リスペリドンを適用することにより、せん妄症状の改善だけでなく、突発痛の訴え、レスキュー回数が減少し、鎮痛補助薬を減らすことができた。各症例のオピオイド総投与量の推移から、せん妄出現時期にレスキューで使用したオピオイド投与量分がせん妄治療により減少していることがうかがえる。せん妄治療により疼痛が減少したことから、疼痛自体がせん妄症状であった可能性が考えられる。

一方でリスペリドンによる鎮痛効果の可能性も考えられる。リスペリドンは5-HT_{2A}受容体拮抗作用、D₂遮断作用によって効果を発揮する。末梢で5-HTは5-HT受容体を介して痛みや感覚過敏を惹起すると考えられている³⁾。その中でもとくに一次求心性神経末梢末に存在する5-HT_{2A}受容体と5-HTが結合し、痛覚過敏をおこす可能性が示唆されている³⁾。疼痛性障害に対してリスペリ

ドンが有効であった症例⁴⁾の報告や、がん性疼痛を抱える患者に抗精神病薬フル酸ケチアピン、リスペリドンを併用投与したところモルヒネ用量を激減することができた症例の報告もある⁵⁾。よって疼痛軽減は抗精神病薬の鎮痛作用によってもたらされた可能性も排除できない。症例3においてハロペリドールからリスペリドンへの変更でレスキュー回数の減少に繋がった点からは、フルニトラゼパムの影響もあるが、セロトニン受容体への親和性の違いも考察できる。5-HT_{2A}受容体に関してハロペリドールよりリスペリドンの方が受容体親和性が高い⁶⁾ことから、疼痛軽減に5-HT_{2A}受容体の関与も考えられる。

以上のことからオピオイドおよび鎮痛補助薬耐性で高用量のオピオイド使用にもかかわらず不眠を訴え、疼痛不良の患者には、背景に不顕化されたせん妄が存在する可能性、それに対して抗精神病薬が除痛の鍵となる薬剤である可能性が示唆された。

【文献】

- 1) Twycross RG, Wilcock A, 武田文和監訳, 浅井真理子訳. トワイクロス先生のがん患者の症状マネジメント, 東京: 医学書院; 2003: p17-33.
- 2) Twycross RG, Wilcock A, 武田文和監訳, 浅井真理子訳. トワイクロス先生のがん患者の症状マネジメント, 東京: 医学書院; 2003: p228-33.
- 3) 小幡英章. 慢性疼痛におけるセロトニンの役割, 麻酔 2008; 57増: S59-65.

- 4) 石井達範, 林 朗清, 柳かおりほか. 非定型抗精神病薬が有効であった疼痛性障害の一症例, 神奈川精医会誌 2009; 58: 73.
- 5) 米田篤志, 弥山秀芳, 北中直子ほか. 抗精神病薬投与によりモルヒネ用量が激減した一例, 第29回 日本病院薬剤師会近畿学術大会, 奈良, 176, 2008.
- 6) 岩田伸生. アドヒアランスへの挑戦 統合失調症治療戦略を critical period 仮説から考察する「病識」の支援とアドヒアランス, 臨精薬理 2008; 11: 1205-7.

今月の



隣に伝えたい

新たな言葉と概念

【WHO 方式がん疼痛治療法】

英 the WHO method of cancer pain relief

〈解説〉

WHO 方式がん疼痛治療法は, 世界中のがん患者が痛みから解放されることを目標とした WHO がん疼痛救済プログラムに基づいて作成された, がんの痛みの治療指針である. この治療法は1986年に WHO が出版した「がんの痛みからの解放」で公表された. 1996年に改訂版が出版されたが, 基本骨子に変更はなく, その後現在まで改訂はされていない. WHO 方式がん疼痛治療法は, ①詳細な問診から適切な痛みの診断にいたる手順, ②薬物・非薬物療法の双方を考慮した治療戦略, ③鎮痛薬使用法 (5原則) による痛みのマネジメント, ④臨床薬理学に基づいた鎮痛薬や鎮痛補助薬の使用法から構成されている. 簡便で費用がかからず有効率が高い鎮痛薬の使用法として鎮痛薬使用法の5原則 (経口的に by mouth, 時間を決めて規則正しく by the clock, 除痛ラダーに沿って by the ladder, 患者ごとの個別的な量で for the individual, 上記4原則を守ったうえで患者ごとに細かい配慮を with attention to detail) が掲げられているのが特徴で, 5原則中の除痛ラダーは「WHO 三段階除痛ラダー」と呼ばれ, 世界中に WHO 方式がん疼痛治療法が広まった. WHO 方式がん疼痛治療法で示されている鎮痛薬使用法は世界各国において臨床研究が行われてその有用性が報告されており, 現在でもがん疼痛治療法のゴールド・スタンダードとされている.

関連学会 日本緩和医療学会, 日本緩和医療薬学会

(国立病院機構東京医療センター 吉野景子) 本誌270p に記載