

癌性疼痛患者への経口モルヒネ過量投与に対し、ナロキソン持続静注による拮抗を行った一例

Surjya Upadhyay et al.

Department of Anesthesia, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India

American Journal of Hospice and Palliative Care Medicine

Volume 25 Number 5 October/November 2008 401-405

背景

モルヒネは癌性疼痛に対するオピオイドとして広く用いられており、投与方法は WHO の疼痛ラダーに基づいて行われている。適切な除痛を達成するまで投与量を調整し、その限りにおいて上限はない。また、抗うつ薬・抗痙攣薬などの鎮痛補助薬も重要な役割をはたすことがある。

モルヒネの投与量は各患者でタイトレーションすることが必要で、初回投与量についてはそれまでの治療内容から決定される。あやまって疼痛に見合わない高用量が投与されると、嘔気嘔吐、複視、眼振、搔痒感、ミオクローヌス、痙攣などの症状が出現し、死に至ることもある。ゆえに、オピオイドを投与する際には、鎮痛効果と副作用症状の両者のバランスをとることが求められる。

症例

80 歳男性、多発性骨転移（椎骨）を伴う肺癌

胸部、下肢に疼痛あり。イブプロフェン 400mg, アセトアミノフェン(paracetamol) 375mg 8 hourly で効果なくペインクリニックを受診した。(VAS 7/10)

トラマドール 50mg 8 hourly, アセトアミノフェン 500mg 8 hourly, ラニチジン 150mg 12 hourly を 1 週間内服するも著効せず。(VAS 6/10)

経口モルヒネ 5mg 4 hourly, アセトアミノフェン 500mg 8 hourly, アミトリプチリン 25mg を開始、モルヒネを 15mg 4 hourly まで増量するも疼痛コントロール不良で、外来での titration が困難と考えられたため入院となった。

入院 1 日目：モルヒネ 20mg 4 hourly に増量した。

入院 2 日目：VAS 4/10 まで減少したが、間欠的な下肢痛 (breakthrough pain) があつたため amitriptyline 50mg/d に増量した。

入院 3 日目：依然として 4-5 回の breakthrough pain が残存しており、レスキューとしてモルヒネ 10mg が処方された。

ここまでのモルヒネ総量から、30mg 4 hourly に増量した。

4/6 回目の内服後、疼痛コントロールは非常に良好であったが、わずかに傾眠傾向となった。

5/6 回目の内服後、傾眠傾向は強くなったが覚醒可能であった。

しかし、6 回目の内服予定時間までに疼痛刺激にも反応しない睡眠状態となった。

呼吸数が 8 回/分と減少していたが血行動態は安定していた。

ただちにナロキソンのボーラス投与 (2mcg/kg を 5 分おきに 3 回) を行ったところ、呼吸数は 12 回/分まで回復し、触覚刺激に対して覚醒を示したが、15 分後には再度深い鎮静状態となったため、4mcg/kg/h で持続投与を開始した。

6 時間経過後も、意識状態に改善は見られなかった。(labo data: Alb 2.8 g/dl)

24 時間経過後も著変なかった。(CT: old multiple lacunar infarcts)

36 時間が経過したところで意識状態は完全に回復し、座位保持・会話可能となった。

Discussion

150 人のモルヒネ長期投与患者に対して行われた解析では

- ・ M3G, M6G 濃度の上昇: age>70 歳、血漿 Cr>150umol/L
- ・ M3G 濃度の上昇: 血漿 Cr 上昇、三環系抗うつ薬の併用
- ・ 血漿モルヒネ濃度の上昇: ラニチジン併用

との結果が得られている。

本症例では呼吸数は速やかに回復しているが意識状態がなかなか改善しなかった。これはアミトリプチリンと関係しているように思われる。アミトリプチリンはグルクロン酸抱合の非競合的拮抗薬でモルヒネの代謝を阻害する。Breakthrough pain に対し、アミトリプチリンを倍量投与としたことがモルヒネのクリアランスを遅らせた可能性がある。またラニチジンもモルヒネのグルクロン酸抱合を遅らせ、神経毒性の原因となっていたかも知れない。

さらに double mutants of the CYP2D6 gene (+)

脊髄くも膜下・硬膜外モルヒネの過量投与に対しナロキソンによるリバースを行った症例は報告されているが、経口モルヒネではほとんどない。

※Naloxone による拮抗を行った過去の症例報告

73 歳男性、慢性腎不全あり。人工股関節置換術後。

モルヒネ ivPCA (rate 1mg/6min, LOT 20mg/4hours) を開始し、約 45mg/42 時間投与されたところで意識低下と、呼吸性アシドーシスが出現したため、naloxone 持続投与による

拮抗を行った。11 時間後に一旦 naloxone 投与を中止したが再度呼吸抑制が出現したため投与を再開した。

経口オピオイドの過量投与についての症例報告は少ない

<point>

医原性（計算間違い、指示・伝達ミス等）による過量投与の発生

過量投与の結果起こりうる症状とその治療法

薬剤感受性や代謝に影響を与える因子（高齢、腎機能障害、低 Alb 血症 TCA 併用等）

症例 74 歳男性、大腸癌術後、胸膜転移

既往 AAA ステンント術後、慢性腎不全 serum Cr 1.5-2.0

07/26 胸痛の訴えあり、IHD の鑑別で循環器内科入院

08/02 オキシコンチン 10mg/日開始

08/05 オキシコンチン 20mg/日に増量、オキノーム開始

08/11 オキノームは 10mg/日程度で安定しており一旦退院

08/27 疼痛コントロールのため外科入院、オキシコンチン 30mg/日に増量

08/29 オキノーム 40-50mg/日と多かったため、オキシコンチン 60mg/日に増量

08/31 am7 時にシバリング、am8 時ごろより意識障害(JCS 1-2)、発語不良となった

Na 127, Alb 3.0, Ca 8.6

オキシコドンによる意識障害を考え、オキノームを中止した

09/01 意識清明、

09/02 徐々に疼痛の訴えがあり、オキノーム 25mg/日服用

09/03 オキシコンチン 15mg/日開始

09/04 オキシコンチン 30mg/日に増量

09/05 さらに疼痛の訴えがあり、ivPCA による管理に変更

現在 PCT にてフォロー中 (ivPCA)