

注射薬拒否患者の疼痛緩和療法

本ニュース 460 号のメサドンの後日談になります。経口オピオイドによる疼痛緩和療法を自宅療養で受けていた患者さんが経口困難になりかけ、皮下点滴注射療法に切替える(オピオイドスイッチング)ことになったので、内服定期薬の「メサドン(メサペイン[®]錠)とヒドロモルフォン(ナルサス[®]錠)」の2種類のオピオイド併用から「ヒドロモルフォン注射(ナルベイン[®]注射)」に切替えるという計画が立てられました。しかし患者さんは注射を嫌がり自分が経口できるかぎり経口で乗り切りたいと主張したため患者さんの意思を尊重して注射への切替えを断念し、経口困難時でも利用可能なフェンタニル貼付薬への切替えを視野に置いて検討することになった顛末のお話です。

1) メサドン(メサペイン[®]錠)の等価換算

メサペイン錠の添付文書には経口モルヒネからメサペイン錠への等価換算の目安が記載されていますが、他のオピオイドからメサペインへの等価換算やメサペイン錠から他のオピオイドへの等価換算のエビデンスのある数値は示されていません。これは本ニュース 460 号でも紹介したメサドンの CYP 酵素での代謝かつその酵素誘導や血中濃度の個人差の大きさが要因でもあります。それでも経口メサドンから経口モルヒネへの換算比率に関する報告がいくつかあり、今回もその1つを参考にして用量が決められました。Palliat Care Res2015;10(4):245-50 で紹介されている比率は次になります。

	平均値	範囲(RANGE)	平均値の95%信頼区間
日本人7例、モルヒネ/メサドン比	6.1	(0.5~12.6)	[95%CI: 2.3-9.9]

例数も少なく、かつ範囲や95%信頼区間も広範囲でどの値を使うにしてもリスクを伴いそうですが、処方医は換算比の平均値 **6.1** を選択しました。

実際には2種類のオピオイド併用の定期薬でしたが、ここでは話を単純化して**メサドンのみが利用**されたとして続けてみます。

メサドン錠の1日量が**80mg**でしたので**モルヒネ錠**への換算量は $80\text{mg} \times 6.1 = 488\text{mg}$ です。一般にオピオイドスイッチングすると効果が強くでる傾向があるため等価換算量の70~80%が安全とされますが、今回は**70%量**を目標にして用量が設定されましたので**モルヒネ錠**($488 \times 0.7 = 342\text{mg}$)になります。まずこのモルヒネ量を当初の計画とおりの**ヒドロモルフォン注射(ナルベイン注射)**に切替えるとした場合の換算値は「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2020年版」などに掲載されている換算表を利用すると25分の1量になりますから下記の計算で投与量が決まります。

モルヒネ錠1日量**342mg** $\times (1/25) =$ **ナルベイン注射**1日量**13.7mg**

この量を参考にして皮下注量を調製することになりますが、実際には皮下点滴に利用する装置(CADD)へ充てんする量は注射薬の規格・包装単位などを考慮しながら生食で希釈して、レスキュー用も含めて1時間あたり点滴速度が1mL以下になるように設定します(今回はこの付近の詳細は略します)。

しかし、ここまで計画が立てられたものの患者さんご自身が注射薬を拒否されたわけです。承諾してもらうためのコミュニケーション技術や説得技術も必要でしょうが、もちろん無理強いはできません。そこで非経口でも利用できるフェンタニル貼付薬が次の候補薬として挙げられました。

2) メサドン(メサペイン[®]錠)からフェンタニル貼付薬(フェントス[®]テープ)への切替え

メサドンからフェンタニルへの等価換算表も存在しませんから「経口モルヒネ量からフェンタニル貼付薬への等価換算表」を利用するしかありませんので以下ようになります。

換算表から経口モルヒネ 30 mg ≒ 経皮フェンタニル 0.3 mg (フェントス 1 mg 規格品)です。

経口メサドン 80 mg = 経口モルヒネ 488 mg で安全性考慮し経口モルヒネ 342 mg としたので

経口モルヒネ 342 mg = 経皮フェンタニル (342 ÷ 30 × 0.3) 3.4 mg ⇒ フェントス 11.3 mg

つまりフェントステープ 6 mg を 2 枚貼付となります。次にこの量が適切なかが問題になります。

フェントステープの添付文書によると「他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する場合、本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案して、0.5mg、1mg、2mg、4mg、6mg のいずれかの用量を選択する」となっていますから、**最大でも 6 mg** から切替えていくのが安全と読み取れます。

フェンタニルは脂溶性に富むためモルヒネやオキシコドンより脳内移行性が高く、用量反応曲線が急勾配でわずかな用量変更で強い作用が出現する場合がありますとされています。またフェンタニルの呼吸抑制の安全域は狭いとされており急な増量は呼吸抑制をひき起こす可能性があり危険だと思われ、特にオピオイド拮抗薬のナロキソン注射が使えない在宅治療ではなおさら危険になります。

また鎮痛作用と共に眠気、呼吸抑制などの副作用も耐性が起こりやすいとされ、オピオイドスイッチングによってこれまで耐性化されていた呼吸抑制が再発現、または顕在化する可能性も否定できません。鉄則(添付文書の用法用量)を守るのであればフェントス 6 mg で開始して、痛みに応じて随時**レスキュー薬の補給**をする。そしてレスキューの回数に応じてフェントスの用量を漸増していくのが妥当になります。しかし、このレスキューも内服困難、注射拒否の場合は選択が限定されますからモルヒネ坐薬かフェンタニルの舌下錠かバツカル錠をうまく使うしかないのでしょうか？

実際の事例では経口ヒドロモルフォン(ナルサス錠)分も換算されてフェントス量はさらに増やされ**24 mg/日(8 mg 規格3枚分)**の処方となったため患者さんに大きなリスクを与え兼ねないと薬剤師と処方医との間でかなりやりとりがあったようです。最終的には患者さんが注射を受け入れてフェントステープ最大規格の 8 mg/日とヒドロモルフォンの皮下点滴でなんとか疼痛管理された後に最期を迎えられたそうです。フェンタニル問題も患者さんが最初から医師らの説得に応じて注射薬に変更していれば全く起こらなかったのですが、経口困難かつ注射薬拒否の患者さんへの対応の難しさを感じます。

フェントステープの場合、他オピオイドからのスイッチングの最大用量は 6 mg 製品でこれは内服モルヒネ 180 mg 相当になります。またタイトレーション過程での選択肢になるであろう 8 mg 製品は内服モルヒネ 240 mg 相当になります。それらを考慮すると前オピオイド投与量の**経口モルヒネ換算量が 250 mg 前後**になるようならフェントステープへのスイッチングは諦めて注射薬への切替えをまず考慮すべきなのでしょう……か？それでも貼付薬を希望される患者さんには「**レスキュー対応がしっかりできる**」体制を整えて「**できるだけ少量からの切り替え**」にするのでしょうか、タイトレーションが確立するまでの間はどうしても患者さん自身の痛みとの戦いは避けられないような気がするので、この当りの問題も患者さんの注射移行への説得材料になるかもしれないと思われました。

疼痛緩和医療の分野は進んでおり私も現場薬剤師の話についていくのがやつの状況ですが、鎮痛作用と同様に副作用の耐性発生問題(スイッチングによる復活問題)、不完全な耐性の存在があるからこそこのオピオイドスイッチングによる投与量設定と切り替え時期への対応など、一般的な(?)生活習慣病治療薬と較べると疼痛緩和治療薬の選択や投与量設定は、患者さん個々の特性(体内動態や意思)や薬剤の特性を踏まえてより**慎重**に、かつ**スピーディー**に実施しないとイケないのだなあと改めて感じた症例でした。

(終わり)