

末梢血行障害による虚血性疼痛に対するモルヒネ内服の効果

西江宏行*, 溝渕知司, 松崎 孝, 三宅麻子
 賀来隆治, 石川慎一, 佐藤健治, 松三昌樹
 森田 潔

岡山大学医学部・歯学部附属病院 麻酔科蘇生科

Effects of oral morphine for pain relief of peripheral arterial disease

Hiroyuki Nishie*, Satoshi Mizobuchi, Takashi Matsusaki, Asako Miyake,
 Ryuji Kaku, Shinichi Ishikawa, Kenji Sato,
 Masaki Matsumi, Kiyoshi Morita

Department of Anesthesiology and Resuscitology, Okayama University Hospital,
 Okayama 700-8558, Japan

Peripheral arterial disease often causes ischemic ulcers due to impaired blood flow and consequentially induces intractable pain. For these patients, we have recently begun to administer morphine orally. In this study, we retrospectively examined the effects of oral morphine for the relief of pain caused by peripheral arterial disease.

Oral morphine was administered to 17 cases of peripheral arterial disease between January, 2004 and February, 2006. The initial dosage was 5 mg or 10 mg, started on an as-needed basis. After the daily dosage of morphine became constant, we divided the dosage into four or six times a day and administered it regularly. With the exception of one case, a small amount of oral morphine, from 20 mg to 70 mg a day, could alleviate patient's pain. Eight cases had side effects such as nausea, constipation or drowsiness.

Oral morphine is effective for pain relief of peripheral arterial disease patients. However, now in Japan, oral morphine, which we can prescribe for those patients with insurance, has a shorter duration of action, so we need to administer slow-release morphine. Oral morphine must be administered carefully because many peripheral arterial disease patients have cardiac disease or renal dysfunction as complications.

キーワード：末梢血行障害 (peripheral arterial disease), モルヒネ (oral morphine), 疼痛管理 (pain management), 虚血性潰瘍 (ischemic ulcer)

緒 言

閉塞性動脈硬化症やバージャー病に代表される血管疾患が原因となる下肢の虚血性疼痛は時に激痛であり疼痛管理に難渋することが多い。これらの末梢血行障害による虚血性疼痛に対して我々は薬物療法, 交感神経節ブロック等の神経ブロック¹⁾, 脊髄刺激電極²⁾, 高気圧酸素療法と, 心臓血管外科での血行再建術, 骨髓細胞注入やうじ虫療法³⁾等を組み合わせて集学的に治療を行っている。このうち薬物療法では非ステロイド系鎮痛薬のみでは十分な除痛が得られないことが多くモルヒネを代表とするオピオイド製剤を投与している。モルヒネ投与は以前には疼痛増強時の迅速

な対応を目的に patient controlled analgesia としてモルヒネの静脈注入を行っていたが, 現在では経口モルヒネを第一選択としている。そこで今回は虚血性疼痛に対する経口モルヒネ投与の効果や副作用などをレトロスペクティブに検討した。

対象と方法

対象は, 2004年1月から2006年2月までの期間に岡山大学麻酔科ペインセンターに末梢血行障害による虚血性疼痛で入院した症例, あるいは他科入院中で, ペインセンターに疼痛管理を依頼された症例である。調査項目は年齢, 性別, 疾患名, モルヒネ最高投与量および投与方法, 副作用, 腎機能, 経過, 予後とした。

結 果

表1に, すべての症例を示す。症例は17例であり年齢は

平成18年11月21日受理

*〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1

電話: 086-235-7327 FAX: 086-235-7327

E-mail: nishiehirokyu@yahoo.co.jp

表1 末梢血行障害に対する疼痛管理にモルヒネ内服を行った17例

| 年齢性別 | 病名 | モルヒネ最高投与量 | モルヒネ開始方法 | 量が安定してからの投与方法 | 副作用 | 腎機能 | 経過 | 予後 |
|------|--------|-----------|-------------|---------------------|--------|-----------------|---------|-------|
| 84M | ASO | 45mg | モルヒネ徐放剤20mg | モルヒネ徐放剤定期 | 軽度不穏 | 正常 | 30mg継続 | 指趾切断 |
| 66F | ASO | 30mg | モルヒネ水5mg頓服 | モルヒネ錠10mg頓服 | なし | 正常 | 約3ヶ月で終了 | 膝下切断 |
| 69M | ASO | 20mg | モルヒネ錠定期 | モルヒネ錠10mg定期 | 嘔気 | 正常 | モルヒネなし | 大腿部切断 |
| 40M | バージャー病 | 70mg | モルヒネ錠定期 | 同じ(一時モルヒネPCA) | なし | 正常(一時的に腎不全) | モルヒネなし | 切断回避 |
| 79F | ASO | — | モルヒネ錠頓服 | 中止 | 激しい不穏 | 正常 | — | 不明 |
| 72M | ASO | 50mg | モルヒネ錠頓服 | 開始時と同じ | なし | 正常 | モルヒネなし | 下腿切断 |
| 64M | 急性血栓塞栓 | 40mg | モルヒネ錠30mg定期 | モルヒネ錠定期+頓服 | 眠気 | 正常 | モルヒネなし | 改善 |
| 74F | ASO | 20mg | モルヒネ錠頓服 | 開始時と同じ | なし | 軽度腎機能障害 | モルヒネなし | 不明 |
| 82M | ASO | 40mg | モルヒネ水頓服 | モルヒネ錠頓服 | なし | 軽度腎機能障害 | — | 死亡 |
| 65M | ASO | 20mg | モルヒネ錠10mg頓服 | モルヒネ錠頓服 | 尿閉 | 慢性腎不全 Cr=2.6 | モルヒネなし | 改善 |
| 53M | ASO | 180mg | モルヒネ錠10mg頓服 | モルヒネ徐放剤定期 | なし | 慢性腎不全 Cr=1.6 | モルヒネなし | 趾切断 |
| 73M | ASO | 25mg | モルヒネ散頓服 | モルヒネ散定期 | なし | 慢性腎不全 Cr=2.3 | モルヒネ散頓服 | 切断回避 |
| 89M | ASO | 5mg | モルヒネ散頓服 | 開始時と同じ. 時にペンタゾシン | なし | 慢性腎不全 Cr=3.5 | — | 死亡 |
| 54M | ASO | 40mg | モルヒネ錠10mg頓服 | 中止 | 強い嘔気 | CAPD | — | 死亡 |
| 62M | ASO | 30mg | モルヒネ散頓服 | モルヒネ散定期+オキシコドン | なし | HD | 不明 | 不明 |
| 65M | ASO | 10mg | モルヒネ散5mg頓服 | 開始時と同じ | 嘔気, 眠気 | HD | 不明 | 足先切断 |
| 64F | ASO | 50mg | モルヒネ錠10mg頓服 | モルヒネ水定期+モルヒネ散頓服 | 嘔気, 便秘 | HD | モルヒネなし | 切断回避 |

40歳から89歳まで(平均67.9歳)であった。閉塞性動脈硬化症が15例、バージャー病が1例、急性動脈閉塞によるものが1例であった。モルヒネは一回量が5mgから10mgで多くの場合、頓服で開始とし、一日内服量がほぼ安定した段階で定期処方としていた。ほとんどの症例は一日モルヒネ内服量が20mgから70mg程度でほぼ痛みがコントロール可能

であったが、一例のみ180mg/日必要であった。副作用は嘔気、眠気、便秘、不穏などが8例で生じた。そのうち2例では副作用が強く、内服が継続できなかった。これらモルヒネが内服できなかった症例のうち1例はNSAIDをもう1例はオキシコドンを投与した。経過中3例が死亡し、転院等で最終的な経過が把握できなかった症例が3例あっ

た。残りの11例中現在も外来でモルヒネを必要としている症例が2例あるが、特に副作用を含め問題は生じていない。また、17例中、腎機能障害を合併していた症例が10例あった。そのうち8例が高度の腎機能障害を呈しており、4例は透析中（1例は腹膜透析）であった。今回のわれわれの検討では腎機能障害により副作用の発生頻度は増加しなかった。

考 察

末梢血行障害は重症な場合、潰瘍や壊疽を生じ、強い痛みを伴うことが多い。また患肢を少しでも残そうとする目的から、治療には時間がかかることも多く、疼痛管理にしばしば難渋する。従来われわれはモルヒネ注射薬を経静脈的に投与し疼痛管理を行っていたが、最近ではより簡便に管理できる経口薬を第一選択として用いるようになった。経口薬であれば静脈ルートが必要なくなるため感染の危険が減り、体を動かしやすくなることで患者の quality of life も上昇する。また薬液更新の必要がなくなり、機械のトラブルもなくなるため医療者側の負担も減らすことができる。

使用開始はモルヒネを5mgから10mgと少量の頓服で行った。原則として一時間間隔を空けても痛みが続くようであれば、さらに次のモルヒネを内服するように指示した。モルヒネ水、モルヒネ末、モルヒネ錠は服用後10分から吸収が始まり、約30分で最高血中濃度に達する⁵⁾。モルヒネは血中濃度が鎮痛有効領域内であれば過量による副作用は現れない⁶⁾。そのような薬理学的特徴から一時間たっても痛みを感じていれば、次のモルヒネを内服しても安全であると考えている。その後は次第に一日のモルヒネ必要量が安定してくるので、その段階で、定期処方とした。モルヒネ水、モルヒネ末、モルヒネ錠は4時間で血中濃度が低下する。したがって、一日量を6分割して内服するのが血中濃度を考えれば理想的であるが、内服回数が多くなり、現実的でないため、投与回数は朝、昼、夜、眠前の4回投与とした。徐放剤があれば一日二回内服で済み、患者の quality of life は大きく上昇する。徐放剤の保険適応拡大が望まれる。

モルヒネ一日使用量はほとんどが一日50mg以下であったが、40歳代の症例では70mg/日、50歳代の症例では180mg/日必要であり、若年では高用量のモルヒネが必要であった。若年の症例では早めに量を増やすことを考える必要がある。

副作用は約半数で生じ、それぞれ対症的に治療した。しかし激しい嘔気と激しい不穏で各一例ずつ内服ができなかった症例があった。オピオイドローテーションとして、他

のオピオイドを試してみたが効果はなかった。経皮的ブプレノルフィンとの併用により硬膜外モルヒネの鎮痛効果が増強し、副作用が減少したという報告があり⁷⁾、今後はこういう方法を取り入れることも考慮している。

入院治療終了後に継続してモルヒネが必要であった症例は、経過を追うことのできた11例中2例であった。内服を続けている2例ともモルヒネは少量であり、副作用はまったく生じていない。モルヒネを処方する際に問題となるのがいわゆる依存の問題である。これを恐れて悪性腫瘍以外の疾患にモルヒネの処方をためらう医師が多い。しかし、慢性疼痛下では医療用麻薬の精神依存は抑制される⁸⁾。末梢血行障害による疼痛に対してモルヒネを使用してもほとんどの症例が治療終了時には中止することができ、続けている症例でも少量の内服のみで対応可能である。したがって末梢血行障害の際には積極的にモルヒネを使用すべきであると考えている。

末梢血行障害の際にもうひとつ注意しておかなければならない点は、合併症を併発している症例が多いことである。特に冠動脈や弁膜症を合併していることが多い⁹⁾。今回の検討では17例中3例が全身状態の悪化により死亡した。末梢血行障害は全身疾患として捉えておく必要がある。また半数の症例で腎機能障害を有していた。モルヒネは肝臓で主として Morphine-3-glucuronide (M3G) と Morphine-6-glucuronide (M6G) に代謝される。これらは腎臓で排泄される。M3Gは活性を持たないが、M6Gは活性をもち、モルヒネと同様の鎮痛効果や、呼吸抑制をきたす可能性を持っている^{10,11)}。したがって腎機能障害を持つ患者の場合、M6Gが蓄積することによる副作用を念頭においておく必要がある¹¹⁾。高度腎機能障害を持つ患者あるいは透析中の患者に対して、Dean¹²⁾らは腎不全の症例にはモルヒネを投与すべきではない、また透析中の症例に対しては避けることが望ましく、比較的安全なのはメサドンとフェンタニルであるとしている。しかしこれらの経口薬は日本では存在しない。したがって少量のモルヒネ水、モルヒネ末、モルヒネ錠を痛みの程度や副作用の有無をみながら投与しているのが現状である⁵⁾。今回のわれわれの検討では腎機能障害の有無で副作用の発現は変わらなかったが、腎機能障害をもつ症例に対しても投与しやすい代替薬の登場が望まれる。

結 語

岡山大学ペインセンターにおける末梢血行障害による虚血性疼痛に対するモルヒネ内服の検討を行った。ほとんどの症例が比較的少量のモルヒネで疼痛のコントロールが可能であったが通常モルヒネ製剤は作用時間が短く、徐放

剤の必要性を感じた。また、末梢血行障害をもつ症例は全身的な疾患を持つことが多く、合併症を生じる可能性を考えながら投与することが重要であると思われた。

文 献

- 1) 立川俊一, 長沼芳和: 末梢血行障害: ペインクリニック診断・治療ガイド, 大瀬戸清重編, 日本医事新報社, 東京 (2005) pp 81-88.
- 2) Ubbink DT, Vermeulen H: Spinal Cord Stimulation for Critical Leg Ischemia: A Review of Effectiveness and Optimal Patient Selection. *J Pain Symptom Manage* (2006) **31**, S 30-36.
- 3) 三井秀也: 末梢循環不全 無菌マゴット (無菌ウジムシ) による下肢重症虚血潰瘍の治療の1例 リポ PGE1 製剤との併用. *Angiology Frontier* (2005) **4**, 243-247.
- 4) 佐藤健治, 高島武章, 溝渕知司, 松三昌樹, 中塚秀輝, 五藤恵次, 片山 浩, 横山正尚, 森田 潔: 末梢血管疼痛患者の疼痛管理. *日本ペインクリニック学会誌* (2003) **10**, 406.
- 5) 国立がんセンター中央病院薬剤部: モルヒネ製剤の特徴: モルヒネによるがん疼痛緩和, エルゼビア・サイエンス ミクス, 東京 (2000) pp 80-104.
- 6) 山室 誠: ペインクリニックの対象となる疾患: 図説 痛みの治療入門, 中外医学社, 東京 (1997) pp 314-346.
- 7) Aurilio B, Pace MC, Passavani MB: Transdermal buprenorphine combined with spinal morphine and naropine for pain relief in chronic peripheral vasculopathy. *Minerva Anesthesiol* (2005) **71**, 445-449.
- 8) 成田 年, 朝倉慶一, 鈴木雅美, 金子ちひろ, 葛巻直子, 矢島義識, 鈴木 勉: オピオイド研究の最前線. *ペインクリニック* (2005) **26**, 1111-1118.
- 9) Aronow WS: Management of Peripheral Arterial Disease of the Lower Extremities in Elderly Patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* (2004) **59**, 172-177.
- 10) 国立がんセンター中央病院薬剤部: オピオイドの薬理: モルヒネによるがん疼痛緩和, エルゼビア・サイエンス ミクス, 東京 (2000) pp 54-78.
- 11) Lotsch J: Opioid Metabolites. *J Pain Symptom Manage* (2005) **29**, S10-24.
- 12) Dean M: Opioids in Renal Failure and Dialysis Patients. *J Pain Symptom Manage* (2004) **28**, 497-504.