

プレガバリン内服困難となった後にリドカイン塩酸塩静注が奏功した 転移性癌浸潤による神経障害性疼痛の一例

國末 充 央

つばさクリニック岡山

Neuropathic pain due to metastatic invasive cancer successfully treated with intravenous lidocaine hydrochloride after failure of oral pregabalin

Mitsuhsa Kunisue

Tsubasa Clinic Okayama, Okayama 700-0026, Japan

The concomitant administration of adjuvant analgesics is recommended for neuropathic pain due to metastatic invasive cancer, because such pain may respond poorly to analgesic agents such as non-opioid analgesics and opioids. We report the case of a 44-year-old female patient with severe pain caused by a lumbosacral plexus injury associated with a failure of oral pregabalin (200 mg daily for 2 weeks). We administered lidocaine hydrochloride (drip infusion 960 mg/day), which successfully relieved the pain.

キーワード：緩和 (palliative care), 癌性疼痛 (cancer pain), 腰仙骨神経叢障害 (lumbosacral plexus disorders), 経口摂取困難 (dysphagia), リドカイン (lidocaine)

緒 言

神経障害性疼痛は非オピオイド鎮痛薬・オピオイドといった鎮痛薬の効果が乏しいことがあるので、鎮痛補助薬の併用が勧められている¹⁾。今回、プレガバリン内服困難となったため腰仙骨神経叢障害による激痛を認めたが、リドカイン塩酸塩を投与したところ、疼痛コントロールが得られた症例を経験したので報告する。

なお、倫理的配慮から本症例の報告については家族から同意を得ており、さらに個人が同定できないように内容の記述に配慮した。

症 例

患 者：40歳代，女性。

現病歴：経過：X年6月，左胸痛で近医受診。胸部CTで肺内結節影と左傍脊椎結節を指摘された。当院紹介受診にてPET-CTを撮影したところ，第12胸椎椎体左側，および左肺野に結節があり，いずれもFDGの強い集積を認めた。X年7月に後縦隔腫瘍切除＋左上葉区域切除＋左下葉部分切除＋リンパ節郭清ND1a施行し，小細胞肺癌と診断さ

れた。X年8月にfirst-lineとしてcisplatin＋irinotecanを計4コース施行。X＋1年1月に胸膜播種を認めたためsecond-lineとしてamrubicinを計2コース施行。X＋1年3月，左肩に溶骨性変化と疼痛を認め，third-lineとしてcarboplatin＋etoposideを施行。しかし，progressive diseaseのためX＋1年5月，fourth-lineとしてweekly paclitaxelを開始したが，アレルギーのため，1コース目で中止。X＋1年5月，fifth-lineとしてgemcitabineを1コース施行したが，1週間目に薬剤性皮膚疹疑いにて中止。それ以降，化学療法継続の希望はされなかった。

X＋1年6月下旬，左側胸部に皮下転移が出現し，同部位にNRS：8/10の疼痛を認めた。ロキソプロフェン180mg/日，オキシコドン10mg/日から開始したが，疼痛コントロールが不十分だったため，オキシコドンを20mg/日に増量し，同部位に20Gy/4Gy/5f.の放射線照射を施行した。X＋1年7月，右腰部から殿部にかけて右足がしびれるようになった。造影CT撮影したところ，右仙骨の仙腸関節部内側の骨梁が破壊されており，骨転移と診断した(図1)。感覚鈍麻やアロディニアなどの異常感覚はなく，下部腰仙骨神経叢障害と診断し，プレガバリン150mg/日の内服が開始となった。しかし，「効いている感じが全くしない」という訴えからプレガバリン75mgを2回内服されただけで中止となった。かわりにガバペンチン600mg/日の内服を開始したが，改善を認めなかった。仙骨部腫瘍に8Gy/1fr.の放

平成28年5月11日受理
〒700-0026 岡山市北区奉還町1-7-7
電話：086-254-0283 FAX：086-254-2839
E-mail：mk1506@tsubasa-clinic.net

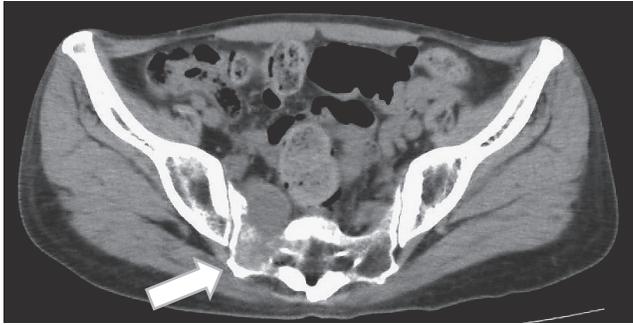


図1 造影CTにて右仙骨部に骨転移を認め、神経障害性疼痛の原因と考えられた。

射線照射を施行した。

X + 1年8月上旬に食事摂取困難となり入院。横隔膜周囲の傍食道リンパ節転移腫瘍が増大し、食道胃吻合部付近を圧迫し、通過障害を来していた。これに対し、20Gy/4Gy/5fr.の放射線照射を施行した。左胸部痛に対しては、経口摂取困難のためフルルビプロフェン150mg/日、オキシコドン注30mg/日より開始し、オキシコドン注を72mg/日まで増量した。フェンタニルパッチに変更して退院することを考慮し、フェンタニル注2,400 μ g/日にスイッチングした。神経障害性疼痛は右腰部から臀部、および大腿後面に広がっており、これに対してガバペンチン1,200mg/日内服としていたが、8月下旬よりプレガバリン50mg/日を加えた。プレガバリンを再開した理由は、前回内服時には2回の内服のみで、プレガバリンの効果発現前に内服が中止となっていたため、効果発現がみられる2日以上の内服にて疼痛が改善する可能性があるかと判断したためである。

X + 1年9月上旬、緩和ケア病棟に転棟した。疼痛コントロールに対し、レスキューにはフェンタニル注を用いた。患者に話を聞いてみると、ガバペンチンによる鎮痛効果を感じていなかったため、ガバペンチンを中止し、プレガバリンを200mg/日まで増量した。これにより疼痛コントロールできた。しかし、X + 1年9月下旬、腫瘍による反回神経麻痺および悪液質の進行から、経口摂取困難となり、プレガバリンを中止せざるを得なかった。その翌日より右大腿骨頭部の痺れ、疼痛 (NRS 6/10) を訴えられ、フェンタニル注レスキューで対応していたが、さらにその2日後には右足底部まで痺れる激痛 (NRS 10/10) となった。そこで、2%リドカイン100mg (静注用キシロカイン2%®) を30分で点滴したところ、著効し (NRS 4/10) 入眠された。8時間間隔で投与し、効果を認めるも持続しなかった。入院時の体重は42.0kgであり、投与速度は0.5~1.0mg/kg/時から計算し、2%リドカイン480mg/日の持続投与を開始した。改善を認めなかったため、960mg/日に漸増したところで、痛みの訴えが止まり (NRS 0/10)、疼痛コントロールでき

た。意思疎通は可能だった。その5日後に永眠された。

考 察

自験例は、CTにて仙骨骨転移を認め、右大腿部のしびれを認めたため、腰仙骨神経叢障害と診断した。腰仙骨神経叢は、隣接する軟組織やリンパ節からの直接浸潤や、骨盤に隣接する転移巣からの圧迫によって障害される。その原因の多くは大腸がんやその他の骨盤部腫瘍(子宮頸がん、子宮体がん、膀胱がん、前立腺がん)、肉腫、リンパ節の局所進展やリンパ節転移が一般的であるが、まれに乳がん、肺がん、黒色腫からの転移巣も原因となる。

がん性の腰仙骨神経叢障害では、骨盤部、腰部、臀部のさまざまな部位に重度の、うずくような、圧迫されているような、しつこい痛みがみられたり、下肢に根性、非根性の関連痛を呈したりする。関連痛の出現部位は浸潤した神経叢の部位によって決まる。疼痛は、焼けるような、差し込むような、刺すような痛みと表現される。しびれや異常感覚などの二次的の症状は、筋力低下、下肢の浮腫と同様に数週から数か月後に発症する。腰仙骨神経叢の障害によってhot and dry foot症候群(足のほてりと乾燥が生じる症候群)が生じ、この症状からは交感神経線維の機能不全が示唆される。

腰仙部神経幹への浸潤による症状は、足の背内側と足底のしびれ、膝の屈曲、足首の背屈および内反の減弱によって特徴づけられる²⁾。

自験例は、当初右腰部から臀部にかけての疼痛だったが、それが右大腿背側部、さらには右足底部まで疼痛部位が広がっていた。腰仙骨神経叢障害に合致すると考えられ、腰仙部神経幹への癌浸潤および右仙骨の転移癌の浸潤の範囲が広がっている可能性が示唆された。

がん疼痛の薬物療法に関するガイドラインによると、がんによる神経障害性疼痛のある患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療を行うことが低いエビデンスレベルではあるが、強く推奨されており、抗癌薬、抗うつ薬、抗不整脈薬、NMDA受容体拮抗薬、コルチコステロイドのうちいずれかを投与することが低いエビデンスレベルで弱い推奨となっている³⁾。自験例では、この腰仙骨神経叢障害に対し、フルルビプロフェン、フェンタニル、プレガバリンを用いており、ガイドラインに沿った治療を行い、鎮痛効果を認めた。

プレガバリンは、鎮痛補助薬として使われている。中枢神経系と末梢神経系全体には電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha 2 \delta$ サブユニットが広く分布しているが、プレガバリンはこのサブユニットに高い親和性で結合する。これにより、シナプス前神経終末におけるカルシウム流入を調節

して、いくつかの興奮性神経伝達物質の過剰放出を抑制する。経口投与したプレガバリンは、最高血中濃度到達は1.5時間以内で速やかに吸収され、用量依存性作用である。プレガバリンの見かけ上の半減期は6.3時間で、投与を続けると24～48時間以内に定常状態に到達する⁴⁾。自験例では、プレガバリン75mgを2回内服したのみで、全く効果が見られないという理由で中止している経緯があるが、少なくとも48時間経過しなければ定常状態に到達しないため、中止せずにもう2日程度内服を継続してから評価するべきだったと思われる。また、経口摂取困難となり、プレガバリン内服中止となって、2日後に激痛を生じている。半減期を考慮すると、プレガバリン内服中止後すぐにリドカイン全身投与を開始するべきだったと思われる。プレガバリンの忍容性は高く、めまい、傾眠などの副作用は用量依存的であり、軽度から中等度で一過性である⁵⁾。

リドカインは、ナトリウムチャンネル遮断薬(sodium channel blocker)であり、神経細胞、心筋、刺激伝導系、骨格筋、平滑筋などの興奮細胞の膜電位変化を安定させる。これを膜安定化作用と総称され、抗不整脈薬や局所麻酔薬として使用されているが、神経障害性疼痛に対してもリドカイン(lidocaine/lignocaine)の全身投与はプラセボよりも有意に優れており、生命を脅かすような副作用は報告されておらず、臨床上意義があると報告されている⁶⁾。

リドカイン全身投与は鎮痛目的に1950年代から実施されており、リドカイン5mg/kgを30分間かけて静注する投与方法が非がん疼痛に有効であると報告されている⁷⁾。自験例はこの方法で、リドカイン100mgを点滴したところ鎮痛効果を認めた。がん疼痛に対するリドカインの持続静注または持続皮下注入の報告例は少ないが、難治性神経障害性疼痛に対する一定の効果が臨床上認められている⁸⁾。リドカインの投与速度は持続静注では、0.5～1.0mg/kg/時、持続皮下注入では10～80mg/時(240～1,920mg/日)である。自験例では、入院時の体重が42.0kgだったため、リドカイン持続静注480mg/日から開始した。しかし、鎮痛効果が得られなかったため、960mg/日まで増量したところ、鎮痛効果を認めた。入院時以降、体重測定は行われていないが、経過とともに体重減少が考えられるため、960mg/日はやや過量投与だった可能性がある。

外国人健康人にリドカイン塩酸塩25, 75, 100mgを静脈内注入したとき、血清中濃度は注入直後に最高濃度を示し、いずれも約2時間の半減期で減少した⁹⁾。リドカインは、主として肝臓でN-脱エチル体 monoethyl glycinexylidide (MEGX) に代謝された後、glycinexylidide (GX), 2,6-xylylidine に代謝され、約70%が4-hydroxy-2,6-xylylidine として尿中に排泄される。リドカイン塩酸塩250mgを外国人

健康人に経口投与したとき、24時間後までの尿中放射能排泄率は投与量の83.8%、未変化体は投与量の2.8%であった¹⁰⁾。持続点滴が8時間毎の投与より鎮痛効果が高かったのはこの薬物動態が関与している可能性が示唆される。

リドカインの主要な副作用として、立ちくらみ、めまい、口周囲・舌のしびれ感、眠気、耳鳴り、痙攣、刺激伝導系の抑制、徐脈、血圧低下、皮膚の発赤(持続皮下注入部)などがあるが、特に副作用を認めなかった。

リドカインの不整脈に対する有効血中濃度は1.5～5μg/mLであり、6μg/mL以上では副作用の発現頻度が次第に増加し、10μg/mL以上では明らかな中毒量と考えられている。治療域と中毒域が近いため、慎重な投与が必要である¹¹⁾。

腰仙骨神経叢障害に対しては、リドカインの持続静注は有効であると考えられた。

文 献

- 1) 北條美能留, 富安志郎: がん疼痛の分類・機序・症候群: がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2014年版, 特定非営利活動法人日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会編, 金原出版, 東京(2014) pp20-22.
- 2) 中根 実監訳: がんの痛み アセスメント, 診断, 管理, Fitzgibbon DR, Loeser JD 著, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京(2013) pp99-100.
- 3) 北條美能留, 富安志郎: がん疼痛の分類・機序・症候群: がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2014年版, 特定非営利活動法人日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会編, 金原出版, 東京(2014) pp220-221.
- 4) Randinitis EJ, Posvar EL, Alvey CW, Sedman AJ, Cook JA, Bockbrader HN: Pharmacokinetics of pregabalin in subjects with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol* (2003) 43, 77-283.
- 5) Gajraj NM: Pregabalin: Its pharmacology and use in pain management. *Anesth Analg* (2007) 105, 1805-1815.
- 6) Challapalli V, Tremont-Lukats IW, McNicol ED, Lau J, Carr DB: Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* (2005) Issue 4.
- 7) Kalso E, Tramèr MR, McQuay HJ, Moore RA: Systemic local-anesthetic-type drugs in chronic pain: a systematic review. *Eur J Pain* (1998) 2, 3-14.
- 8) Brose WG, Cousins MJ: Subcutaneous lidocaine for treatment of neuropathic cancer pain. *Pain* (1991) 45, 145-148.
- 9) Ochs HR, Knüchel M, Abernethy DR, Greenblatt DJ: Dose-independent pharmacokinetics of intravenous lidocaine in humans. *J Clin Pharmacol* (1983) 23, 186-188.
- 10) Keenaghan JB, Boyes RN: The tissue distribution, metabolism and excretion of lidocaine in rats, guinea pigs, dogs and man. *J Pharmacol Exp Ther* (1972) 180, 454-463.
- 11) 恒藤 暁: 系統緩和医療学講座 身体症状のマネジメント, 最新医学社, 大阪(2013) p36.