

原 著

消化器末期癌患者の癌性疼痛に対するリドカイン持続注入法の効果

埼玉県立がんセンター消化器外科, 同 緩和ケア科*

藤井クリニック**

網倉 克己 小林 照忠 竹下勇太郎 川島 吉之
西村 洋治 坂本 裕彦 田中 洋一 余宮きのみ*
松尾 直樹* 藤井 勇一**

はじめに: 神経因性疼痛あるいはモルヒネ不耐性を示す消化器末期癌の癌性疼痛に対して抗不整脈剤であるリドカインの皮下あるいは静脈内持続注入法を行った症例について retrospective に, 有効性, 安全性について検討した. **方法:** 疼痛制御を目的に入院した消化器末期癌患者に対しリドカイン持続注入法を 32 例に施行した. 効果判定は痛みのアセスメントを行い, Verbal Rating Scale (0-5) で 4 段階以上改善を著効, 3 段階以上改善したものを有効とした. **結果:** リドカインの平均維持量は 911 ± 411 mg/日であり, 投与日数は 30 ± 34 日であった. 併用オピオイドはモルヒネ 25 例, フェンタニル 9 例であり, 本法併用で低量に維持された. 効果は著効 16 例, 有効 12 例であり(有効率 87.5%), 無効例あるいは効果が持続しなかった計 8 例に, 持続クモ膜下ブロックの追加が必要であった. 副作用は, 持続皮下注入例の全例に皮膚刺入部の軽度発赤を認めた. 他に 4 例(12.5%)にせん妄, 失見当識が現れ, リドカインの減量を要したが, 重篤なものは認めなかった. **考察:** リドカインの持続注入法は簡便であり, 消化器末期癌の疼痛緩和に有効かつ安全性の高い方法であると考えられた. しかし一方で, 本法の適応と効果には限界があり, 神経ブロックなど他の方法を併用した総合的な対応が必要である.

緒 言

癌性疼痛のうち, 腹部 CT などの画像診断で腫瘍の神経浸潤が疑われる場合や, しびれ感を伴う電撃痛や灼熱痛などの特有の症状を訴える場合には神経因性疼痛と診断される. 神経因性疼痛は癌の神経浸潤によって生じ, しばしばモルヒネなどのオピオイドに抵抗性で難治性である¹⁾⁻³⁾. その疼痛コントロールにはオピオイドだけでは増量によっても鎮痛効果が不十分となる場合が多く, 抗うつ剤, 抗痙攣剤, 抗不整脈薬などの鎮痛補助薬の併用や神経ブロックが必要となる⁴⁾. また, オピオイドの副作用のために減量が必要な, いわゆるモルヒネ不耐症例に対しても, 鎮痛補助薬の併用が必要とされる.

一方, 消化器末期癌患者は癌性疼痛の他に食思不振や倦怠感, 低栄養状態, 浮腫および悪心嘔吐などの末期癌患者特有の悪液質症状に加えて, 肝転移, 腹膜播種を含めた腫瘍の腹腔内再発, 広範囲なリンパ節転移のため, 黄疸, 腹水, 腸閉塞, しぶり腹などの消化器症状を訴えることが多い. このため, 便秘, 嘔気などの副作用をもつ経口オピオイドによる疼痛コントロールが困難な症例が多く, 坐剤, 持続あるいは間欠的な静脈内投与や皮下注などの方法が適応となる.

抗不整脈薬のリドカインは心筋の膜安定化作用を示すとともに, 末梢神経に対して興奮抑制作用を示す⁵⁾. 神経障害により発生する神経興奮を抑制することで鎮痛効果を示すとされている. 局所麻酔薬としてだけではなく, 全身投与により鎮痛効果が出現すると考えられる⁵⁾.

今回我々は, 神経因性疼痛あるいはモルヒネ不

< 2003 年 10 月 29 日受理 > 別刷請求先: 網倉 克己
〒362 0806 埼玉県北足立郡伊奈町小室 818 埼玉県
立がんセンター消化器外科

Table 1 Original and metastatic site of the tumor in the patients with terminal gastrointestinal carcinoma receiving continuous lidocaine infusion

(1999. 4 ~ 2000. 12 ; Saitama Cancer Center)

< Original tumor site >		< Metastatic site >			
Esophagus	3 patients	Liver 1	Bone 1	Lymphnode 1	
Stomach	1			Peritoneum 1	
Pancreas	11	Liver 9	Bone 2		
Liver	3		Bone 2	Lung 1	
Bile duct, Gallbladder	3	Liver 2	Bone 1		
Colon	2		Bone 1	Lymphnode 1	
Rectum	9	Liver 6	Bone 1	Lung 6	Brain 1
Total	32				

Each patients may have two or three sites of metastasis.

Table 2 Dose of lidocaine in continuous infusion

Initial rate of lidocaine infusion	0.2 ~ 0.4 ml/hr
Average of the initial dose of lidocaine	645 ± 258 mg/day (200 ~ 988 mg/day)
Average of the maintenance dose of lidocaine	911 ± 411mg/day (200 ~ 1,440 mg/day)
Period of the lidocaine infusion	30 ± 34 days (5 ~ 158 days)

耐性を示す消化器末期癌患者に対してリドカインの持続注入法を行ったので、その有効性、安全性について検討した。

対象と方法

1999年4月から2000年12月までに、外来での疼痛コントロールが困難なため、埼玉県立がんセンター緩和ケア科に入院してコントロールが必要とされた消化器末期癌患者は87例であった。そのうち、モルヒネに抵抗性を示す神経因性疼痛と診断された症例は63例(73%)であり、うち32例(37%)にリドカイン持続注入法を施行した。他の31例中19例(22%)は他の鎮痛補助薬の追加やモルヒネ経口薬から持続皮下注への投与方法の変更で疼痛はコントロールされた。12例(14%)は骨盤腔内の腫瘍による疼痛症例であり、持続硬膜外あるいはくも膜下ブロックの適応とされた。

32例の原疾患としては、食道癌3例、胃癌1例、膵癌11例、肝癌3例、胆管癌3例、結腸癌2例、直腸癌9例であり、それぞれの症例に単発あるい

は複数の遠隔転移を伴っていた (Table 1)。

本法を施行した32例中12例はモルヒネによる嘔気、眠気、せん妄、排尿困難、ミオクローヌスなどのモルヒネ不耐症状が現れたためモルヒネを減量あるいは中止し、本法を併用した症例であった。うち7例はモルヒネ10~30mgと少量投与のみで不耐症状が現れたため、フェンタネストに変更した。2例はモルヒネを90~100mgから30~40mgと減量し、3例ではそれぞれ120mg, 345mg, 660mg(硫酸モルヒネ剤内服)と増量した後に不耐症状が現れたため、本法を併用した。他の20例はリドカインと同様の経路でモルヒネが持続投与された。

リドカイン持続注入法の開始量は0.2~0.4ml/hr、平均開始量は645±258mg/日、平均維持量は911±411mg/日、平均投与日数は30±34日であった (Table 2)。

リドカイン持続注入法は、リドカインテストを行ない、有効例に対して、10% リドカインを持続

Table 3 Effect of continuous lidocaine infusion for the management of cancer pain in the patients with terminal gastrointestinal carcinoma

(assessment of pain reduction by Verbal Rating Scale ; 0-5)

Excellent	(4~5 scales improvement)	16(50.0%)
Good	(3 scales improvement)	12(37.5%)
No change ~ Poor	(0~2 scales improvement)	4(12.5%)

皮下注あるいは静注する方法で導入される⁶⁾。リドカインテストは2%リドカイン1~2mg/kg/5%ブドウ糖液50mlを15~20分で点滴静注し除痛効果を診る方法である。

副作用対策としてテスト施行前に心電図で不整脈の有無を確認する。また、リドカイン大量投与例(1,000mg/日以上)でリドカインの副作用を疑う場合には血中リドカイン濃度(1.5~5.0 μ g/ml)をチェックする。

持続投与経路としては23例は持続皮下注法が用いられたが、経口摂取不良のため栄養管理目的で中心静脈栄養カテーテルを挿入されていた症例(9例)では側管を用いての持続静注とした。

鎮痛効果のアセスメントはVerbal Rating Scale (VRS ; 0~5)による有効性の評価を行った⁷⁾。VRSは疼痛の強さを患者の主観によって評価する方法である。リドカイン投与前後でVRS 4~5改善を著効, 3改善を有効, 0~2改善を無効とした⁷⁾。

結 果

1) 効果

Pain scale (VRS)による効果判定をみると、著効16例(50%)、有効12例(37.5%)、無効4例(12.5%)と著効、有効をあわせた有効率87.5%と満足のいく結果であった(Table 3)。しかし、著効あるいは有効例28例中4例(10.5%)は効果が持続せず、無効例の4例とあわせた計8例(25%)は持続硬膜外あるいはくも膜下ブロックへの移行または併用が必要であった。

32例の本法施行後の余命は、モルヒネ不耐のために早期から本法を施行した2例(129日, 158日)を除いて、平均37 \pm 32日(6~71日)と短命であった。有効例28例中24例では終末期間中を

Table 4 Side effect of lidocaine infusion for the patients with terminal gastrointestinal carcinoma

Skin redness	23 (72%)*
Delirium	2 (6%)
Disorientation, Confusion	2 (6%)

* ; Skin redness were visible in all the 23 patients receiving subcutaneous lidocaine infusion except for nine patients with continuous lidocaine infusion via central vein.

通して効果は持続した。有効性が持続しなかった4例中3例は持続期間が5日, 9日, 13日と短期間であった。本法開始後の余命はそれぞれ15日, 20日, 45日と短命であり、侵襲の少ない本法は、短期間であったが終末期の患者にとってQOLを保つ良好な方法であったと思われた。他の1例は直腸癌術後骨盤内再発による疼痛に対して本法を施行していたが、投与後117日に神経浸潤による疼痛が増強し、以後終末期までの12日間持続くも膜下ブロックの併用が必要であった。

一方、効果持続例24例中10例(31.3%)は1~47日間(平均15.3日)の外泊あるいは在宅療養が可能であった。このうち3例は持続静脈注入例であったが、持続注入用ポンプ2台(中心静脈栄養ポンプおよびPCAポンプ)を併用することにより在宅での使用が可能であった。残りの14例は、入院のまま疼痛管理が行われた。

2) 副作用

32例中、持続皮下注の23例全例に注入部発赤を認めしたが、いずれも軽度であり、皮下刺入部位を移すことで対処可能であった。発赤以外の副作用を4例(12.5%)に認めた。せん妄2例、失見当識、混乱2例であり、失見当識、混乱の1例はリドカイン中止し、硬膜外ブロックに変更した。他の3例はリドカインを減量し、他剤併用に変更した(Table 4)。2例は肝転移を伴う症例であった。

32例中11例に肝転移を伴い、病状の進行とともに黄疸の増強、肝不全状態を認めたため、リドカイン投与量を低量に押さえていた。2例に血中リドカイン濃度が5 μ g/ml以上になり、失見当識、混乱を訴えたが、リドカインを減量し、症状改善

を認めた。

3) 併用薬剤

オピオイドとしてモルヒネが25例に使用されたが、平均 86 ± 84 mg/日(10~345mg)であり、19例(76%)で100mg以下、11例(44%)で50mg以下の低量に押さえられた。9例にフェンタニルを使用した。平均維持量は 0.9 ± 0.7 mg/日(最大1.2)であり、モルヒネ不耐例7例、モルヒネとの併用例2例であった。オピオイド投与量は本法併用で低量に維持されたため、嘔気、眠気などの副作用の出現が抑制され、QOLの維持に有効であった。

鎮痛補助薬としては、ケタミンを9例、抗痙攣薬(バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム)を7例、向精神薬(ハロペリドール)を19例、ステロイド(ベタメタゾン)を19例に併用した。

鎮静薬としてはミダゾラムを20例に使用したが、苦痛、不安、痙攣などにより、deep sedationを必要とした症例は8例(25%)であった。鎮静薬投与あるいは癌の進行による意識混濁期間は0~9日、平均 2 ± 1.3 日であった。2例は不安が強く、希望により9日間のdeep sedationを行ったが、他の症例はいずれも0~4日間の意識混濁であり、終末期まで意識を保った生活が可能であった。

考 察

癌性疼痛の出現頻度は癌の進行とともに高まり、癌と診断された時点では30%だが、進行癌で60%。末期癌において75%の患者が疼痛を訴えるといわれる⁷⁾。WHOの3段階除痛ラダーに基づいて疼痛コントロールが行われるが⁸⁾、進行癌患者の約10~20%にモルヒネなどのオピオイド抵抗性の難治性疼痛が出現し、この疼痛のコントロールが末期癌患者がQOLを維持しつつ生活するためには重要となる⁸⁾。

癌性疼痛は体性痛、内臓痛、神経因性疼痛と分類される¹⁹⁾。このうち、神経因性疼痛は神経や脊髄への腫瘍の圧迫や浸潤によって、神経の伝導路の刺激あるいは遮断によって生じる痛みであり、モルヒネなどのオピオイドに反応しにくい痛みとされ、膵癌の神経浸潤、直腸癌や子宮癌の骨盤内再発による疼痛が代表的である²⁾。

リドカインは抗不整脈薬や局所麻酔薬として用いられるが、近年、糖尿病性 neuropathy や末梢神経 neuropathy に伴う疼痛に対して、全身投与の有効性が報告された¹⁰⁾⁻¹²⁾。さらに、モルヒネに抵抗性を示す神経因性疼痛を訴える末期癌患者に対し、リドカイン持続皮下注入法を行い、有効性が報告されている¹³⁾⁻¹⁵⁾。

本論文では、リドカイン持続注入法の有効率は87.5%と満足のいく結果であった。再発を含めた骨盤内進行症例で仙骨浸潤が著明な症例では無効であり、疼痛が骨盤内に限局している場合には持続硬膜外あるいはくも膜下ブロックの適応と考えられる。著効あるいは有効例の10.5%は効果が持続せず、持続硬膜外あるいはくも膜下ブロックへの移行が必要であった。本法が有効である症例でも、病状の進行とともに神経浸潤、骨破壊などが進行し、持続硬膜外あるいはくも膜下ブロックなどの併用による総合的な対処が必要となる。

癌性疼痛に対する鎮痛目的にオピオイドとして使用されたモルヒネは、鎮痛補助薬としてのリドカイン持続注入法の併用によって低量に抑えられ、モルヒネ不耐による副作用を押さえることが可能となる。また、長期 Sedation は不要であり、癌の進行によって意識混濁を生ずる終末期まで意識を保ちながらの疼痛コントロールが可能であった。

リドカインの中毒症状としては、意識障害、失見当識、めまい、知覚障害、振戦、除脈、血圧変動、チアノーゼなどがあげられる。循環器領域では、有効血中濃度は $1.5 \sim 5 \mu\text{g/ml}$ 、標準投与量は $15 \sim 50 \mu\text{g/kg/min}$ であるとされ、血中濃度が $5 \mu\text{g/ml}$ 以上、投与速度が $50 \mu\text{g/kg/min}$ 以上になると副作用の発現する可能性がでてくる⁵⁾。血中濃度が $10 \mu\text{g/ml}$ 以上では重篤な副作用の出現する可能性がある。

リドカインは肝で代謝されるため、肝転移による黄疸など肝機能障害がある患者では、低量でも副作用の発現する可能性がある¹³⁾。消化器末期癌患者に対する本法の適応を検討する場合には、経口摂取困難で全身状態の不良例や、肝転移を伴い黄疸など肝不全症状を有する症例が多いため、10

μg/kg/min 程度の少量から投与開始するべきである。血中濃度の測定など十分な注意が必要であるが、注意深い症状の観察によって副作用の発現を早期に診断し、リドカインを減量あるいは中止することで重篤な副作用を未然に防ぐことが可能である。比較的安全に施行できる方法であり、消化器末期癌患者の疼痛制御として普及されうると考えられる。

文 献

- 1) 恒藤 暁：緩和医療入門．II 身体的苦痛の緩和．
1.がん性疼痛(その1)．最新医 52：1165 1175, 1997
- 2) 加藤 実，小川節郎：ニューロパシックペイン．
ターミナルケア 9 (Suppl)：31 40, 1999
- 3) Cain DM, Wacnik PW, Turner M et al：Functional interactions between tumor and peripheral nerve：changes in excitability and morphology of primary afferent fibers in a murine model of cancer pain. J Neurosci 21：9367 9376, 2001
- 4) Vranken JH, van der Vegt MH, Zuurmond WWA et al：Continuous brachial plexus block at the cervical level using a posterior approach in the management of neuropathic cancer pain. Reg Anesth Pain Med 26：572 575, 2001
- 5) 恒藤 暁：緩和医療入門．II 身体的苦痛の緩和．
1.がん性疼痛(その3)．最新医 52：1783 1791, 1997
- 6) Marchettini P, Lacerenza M, Marangoni C et al：Lidocaine test in neuralgia. Pain 48：377 382, 1992
- 7) 日本緩和医療学会．がん疼痛治療ガイドライン作成委員会編：Evidence-Based Medicine に則ったがん疼痛治療ガイドライン．真興交易(株)医書出版部，東京，2000
- 8) World Health Organization：Cancer Pain Relief (2nd ed) World Health Organization, Geneva, 1996 (世界保健機関編．武田文和訳：がんの痛みからの解放．第2版．金原出版，東京，1996)
- 9) 関本雅子：がん性疼痛．ターミナルケア 9 (Suppl)：1 8, 1999
- 10) Kastrup J, Petersen P, Dejgard A et al：Intravenous lidocaine infusion a new treatment of chronic painful diabetic neuropathy? Pain 28：69 75, 1987
- 11) Petersen P, Kastrup J, Zeeberg I et al：Chronic pain treatment with intravenous lidocaine. Neurol Res 8：189 190, 1989
- 12) Edwards WT, Habib F, Burney RG et al：Intravenous lidocaine in the management of various chronic pain status. A review of 211 cases. Reg Anesth 10：1 6, 1985
- 13) 前野 宏，恒藤 暁，池永昌之ほか：モルヒネに抵抗するがん性疼痛に対するリドカイン持続皮下注入法の試み．ターミナルケア 4：236 239, 1994
- 14) Brose WG, Cousins MJ：Subcutaneous lidocaine for treatment of neuropathic cancer pain. Pain 45：145 148, 1991
- 15) Devulder JER, Ghys L, Dhondt W et al：Neuropathic pain in a cancer patient responding to subcutaneously administered lignocaine. Clin J Pain 9：220 223, 1993

Effect of Continuous Lidocaine Infusion for the Management of Cancer Pain in the
Patients with Terminal Gastrointestinal Carcinoma

Katsumi Amikura, Terutada Kobayashi, Yutaro Takeshita, Yoshiyuki Kawashima,
Youji Nishimura, Hirohiko Sakamoto, Youichi Tanaka, Kinomi Yomiya*,
Naoki Matsuo* and Yuichi Fujii**
Department of Gastroenterol Surgery, Saitama Cancer Center
Department of Palliative Care Unit, Saitama Cancer Center*
Fujii Clinic**

Introduction : In patients with terminal gastrointestinal carcinoma, even high amounts of opioid injection may not relieve pain, resulting in neuropathic cancer pain or side effect of morphine. We conducted continuous lidocaine hydrochloride infusion and assessed the effect of pain relief and safety. **Methods :** From March 1999 to December 2000, 32 patients with terminal gastrointestinal carcinoma were treated with continuous infusion of 10% lidocaine hydrochloride. Those with neuropathic pain do not gain adequate pain relief using the analgesic ladder. These include patients whose opioids had to be reduced because of side effects. The effect of pain relief was assessed by reduction on the Verbal Rating Scale. **Results :** Average initial doses of lidocaine were 645 ± 258 mg/day, ranging from 200 to 988 mg/day. The average maintenance dose of lidocaine were 911 ± 411 mg/day, ranging from 200 to 1,440 mg/day. Lidocaine infusion lasted 30 ± 34 days, ranging from 5 to 158 days. After lidocaine infusion, 28 patients (87.5%) experienced significant pain relief, but, the effect did not last 2 weeks in 4 patients and required continuous epidural or spinal block. Skin redness was the minimum side effect obvious in all patients who underwent subcutaneous lidocaine infusion. Mental confusion or delirium visible in 4 patients was resolved after decreasing the rate of lidocaine infusion was reduced. Patients undergoing lidocaine infusion required less morphine or shorter sedation. The average morphine maintenance dose was 86 ± 84 mg/day, ranging from 10 to 345 mg/day. In 19 patients (76%), pain relief was obtained by morphine of less than 100 mg/day. **Conclusion :** Continuous lidocaine infusion is useful in managing cancer pain in patients with terminal gastrointestinal carcinoma, but, may not be effective in all patients. Combined pain relief including continuous epidural or spinal block may be required in patients with neuropathic cancer pain.

Key words : lidocaine, subcutaneous infusion, neuropathic cancer pain

[Jpn J Gastroenterol Surg 37 : 117 - 122, 2004]

Reprint requests : Katsumi Amikura Department of Gastroenterol Surgery, Saitama Cancer Center
818 Komuro, Ina, Saitama 362 0806 JAPAN
