

***Analgesic Effect of Intravenous Ketamine in Cancer Patients on Morphine Therapy:  
A Randomized, Controlled, Double-Blind, Crossover, Double-Dose Study***

Sebastiano Mercadante, MD, Edoardo Arcuri, MD, Walter Tirelli, MD,  
and Alessandra Casuccio, BS

Journal of Pain and Symptom Management; Vol.20 No.4 Oct 2000:246-252

ケタミン:NMDA受容体拮抗薬、 $\mu$ 受容体作動薬

・解離性麻酔薬;中枢神経抑制作用→皮質(特に連合野)と視床の機能を選択的に抑制、海馬を含む大脳辺縁系を刺激する。視床一皮質投射系と大脳辺縁系を機能的に解離させる働きを示す。

半減期:2-3時間

・痛みの閾値を上昇させる血漿濃度: $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以上

<Introduction>

がん性疼痛はWHOの除痛ラダーにそって80%~ 90%の患者で和らげる事ができるが、中には難治性の疼痛もある。モルヒネに除痛されない痛みは、重篤な副作用を伴いがん患者の苦しみを増大し問題となる。

末梢神経損傷による神経障害性の除痛は難しく、ニューロンにおける異常な興奮性を伴う慢性的な状態へと移行する。そしてそれは従来の治療にあまり反応しない。NMDA受容体システムは神経障害性の疼痛に重要な役割を示すことが証明された。

ケタミンはNMDA受容体拮抗薬であり、がんの難治性疼痛、神経障害性疼痛に対する有効性が報告されている。この研究の目的はモルヒネによる鎮痛が不十分であったがん患者に催眠量以下のケタミンを急速投与し、無作為化二重盲検交差試験により確証する事である。

<方法>

対象:モルヒネによる鎮痛が不十分なKarnofsky statusが50以上の10人の患者。

鎮痛補助薬は使用していなかった。

除外:肝疾患、腎疾患、脳症の患者

少なくとも2日間は空けた別々の3日に、

- ケタミン 0.25 mg/kg
- ケタミン 0.5 mg/kg
- 生理食塩水

を約30分間でゆっくりと静脈内投与を行った。

☆薬は検査に関係のない人により同じシリンジで調合された。

☆薬は同じ用量で投与された。

☆研究の間は治療の変更をしなかった。

☆痛みの原因とメカニズムは臨床試験によって評価された。

- ・ 痛みの強 :0-10のスケール
- ・ 吐き気、嘔吐、眠気、混乱、口渇 :0-3のスケール
- ・ NIIM S E :0-30

☆ 動脈血圧 T0;投与前、

T30;30分後、 T60;60分後、 T120;120分後、 T180;180分後

患者は副作用も評価された。

1-2mgのジアゼパムの静脈内投与は個人的な以前の経験に基づき副作用の対処として選択した。

<結果>

平均年齢:57歳

～鎮痛効果～

生理食塩水ではなく、ケタミンの両方の投与でほとんどの患者の痛みがかなり減少した。効果は注入後30分で明白となり180分後まで持続した(表2)。0.5m g/kgのケタミン投与の患者は0.25m g/kgのケタミンを投与された患者よりも鎮痛効果が高かった。これは180分後(P<0.05)で観察された。一人の患者は両方の薬を投与した12時間後でも完全な無痛を報告した。

二人の患者は0.5m g/kgでさえ、ケタミン注入後ちょうど30分後に効果があった。

痛みの強さは60分後に、そして、次の時間間隔で再び増加した。これらの患者のうち1人は胸部組織球腫による脊髄圧迫があり、60m g/日の静脈内モルヒネ投与されていた。

もう一人の患者は腕神経叢への浸潤でパンコースト症候群になっていた。これらの患者は幻視が見られ、ジアゼパム1mgを投与後回復した。

～副作用～

ケタミン注入は10人中4人の中枢神経系の副作用を生じた。幻覚は1人の0.5m g/kgのケタミン投与、3人の患者の0.25m g/kg、0.5m g/kgのケタミン投与の後で、4人の患者に起こった。頭の中での耳鳴りや閃光、酒に酔っているような感覚も二人の患者で報告された。これらは1m gのジアゼパムの静脈内投与後消失した。これらの患者のうち2人ではケタミン用量依存性は無かった。眠気の増強は、両方のケタミンのグループでみられた。これらは30分後(P<0.01)と60分後(P<0.05)で有意であった。30分後の混乱は両方のグループでみられた。これらは次の期間ではみられない傾向があった。MMSEは特に大きな変化はなかった。1人の患者だけ0.5m g/kgケタミン投与後、異常なMMSE(24未満)であった。生理食塩水注入後の副作用はなかった。動脈圧の重要な変化は見られなかった。

#### <Discussion>

ケタミンによるモルヒネの補足は麻酔量以下でも劇的に鎮痛を改善した。オピオイド耐性を回避するのに必要な用量は未だに意見が分かれている。鎮痛、効果持続時間から0.5 mg/kgのケタミンが最も効果的であった。投与後30分後で明らかな効果がみられたが2人の患者以外ではその後疼痛は低く持続した。ケタミンによる検査は副作用対策としてジアゼパム(最少の容量で効果的である)の予防的投与が必要かもしれない。鎮痛効果の時間経過はケタミンの薬物動態を反映しないかもしれない。ケタミンはオピオイド投与量を減らす目的で異なる用量、期間、投薬経路を用いて難治性の神経障害性疼痛をコントロールするのに効果的であった。

- 2.5m gのケタミンの1回注入法は1日およそ110m gの量でケタミンの持続注入を受けた7人の患者のうち6人で、難治性疼痛の劇的な改善をもたらした。1日のモルヒネ投与量が合併症や副作用なく半減しても、十分な鎮痛が平均13日続いた。
- 末期の悪性腫瘍による難治性の激痛がみられた15人の患者のグループは、平均18日(1~48)の42-480m g/日の量で、ケタミンの持続静注が行われた。良い鎮痛は18人のうち13人で60-360m g/日のケタミン持続皮下注で得られた。これらの人々は以前強オピオイドでは抑えられなかった。
- 難治性の神経障害性のがん性疼痛を伴う10人の患者でのケタミン持続皮下注の有効性と毒性を検討するための後ろ向き分析法では、著しい改善は平均8.5日(1~40)、平均300m g/日(240~480m g)で、60%のケースで観察された。
- 更に様々な経路によるケタミン投与はモルヒネ耐性疼痛を改善した。

● 毎日経口モルヒネ10gを使っても痛みを抑えられなかった乳癌の広範な皮膚再発の1人の患者は300-720mg/日の間でケタミンの持続皮下注を投与後、1gに下げることができた。

● 激しい神経障害性の痛み(放射線療法、強オピオイド、副腎皮質ステロイド、抗うつ薬にもかかわらず持続した)の1人の患者は最高300mg/日のケタミン持続皮下注で良い鎮痛を得られた。その後、ケタミンを50mg/日に下げる事が可能となった。

● ケタミンを140-450mg/日の間で長期間使用し、モルヒネを経口で5g/日から皮下注で200mg/日まで減量した。

● 高容量2.4-4.8g/日が、高容量の経皮的、静脈内投与、硬膜外オピオイドに感受性が鈍かった患者に使用された。

がんにより慢性的な痛みを感じている患者の中には副作用によりケタミンの使用を制限しなければならない者もいる。眠気、幻覚は毎日240-480mg使用したそれぞれ患者の50%、30%で報告された。オオシマ他は、60-360mg/日で唾液分泌と不眠症を報告した。眠気、悪夢、混乱を含む副作用は28%の患者に起こった。患者は精神症状の副作用を防ぐためにジアゼパム、ハロペリドールを投与された。ベンゾジアゼピンにおける補足はケタミンによって誘発される精神症状の出現の発生率と程度を最小にし、ルーチンとして推薦されなければならない。多くの患者もケタミンの副作用予防やコントロールのためにドロペリドールを投与された。しかしそれでも注入は精神症状の副作用のため、二人の患者でやめなければならない。ジアゼパムの最少の服用は、幻覚を消失する事に効果的であった。このようにケタミンの臨床使用は用量依存性の精神症状の副作用によって制限されるかもしれない。MMSEが認知機能を評価するために使用された。重要な変化はみられなかった。1人の患者だけはケタミン投与後、異常なMMSE(24未満であると考えられる)であった。幻覚のある患者がMMSEを受けたが、意識混濁を示さなかった。より選択的なNMDA受容体拮抗薬(例えばデキストロメトルファン、中枢神経系の副作用がない)の作用の臨床報告もある。しかし、非オピオイド性鎮痛薬、中等度の痛みに対するオピオイド、モルヒネを含むがん性疼痛の管理において同じ用量では神経障害性疼痛に効果がない事が示された。

#### <結論>

ケタミンは難知性の疼痛症候群(すなわち神経障害性疼痛)で、モルヒネによる鎮痛を改善する。高用量を投与する時は中枢神経系の副作用を考慮しなければならない。初期から投与されればオピオイド投与量を減らす事ができ、オピオイドによる副作用を制限できる。将来の研究ではケタミンの中枢神経系の副作用を減少させる処置も考慮しなければならない

い。

NMDA受容体拮抗薬

- ◇ ケタミン(注射剤)
- ◇ デキストロメトルファン(経口剤)
- ◇ イフェンプロジル(経口剤)
- ◇ アマンタジン(経口剤)