

Chronic Phantom Limb Pain: The Effects of Calcitonin, Ketamine, and their Combination on Pain and Sensory Thresholds

Urs Eichenberger, MD et al.

Anesth Analg 2008;106:1265-73

Abstract

背景：カルシトニンとは急性の幻肢痛に対して効果があるという研究があったが、慢性期での研究は行われていない。NMDA 受容体拮抗薬に関する論文でも結果はあいまいである。我々は慢性的な幻肢痛に対してカルシトニン、ケタミン、両者の併用が効果的であるという仮説を検証した。我々の二番目の目的は定量的な感覚試験を行うことで、調査した薬剤の作用機序の解明を進めることである。

方法：20 人の患者を対象とした無作為化二重盲検交差試験を行った。①200IE のカルシトニン、②ケタミン 0.4mg/Kg (10 人のみ) ③ ①と②を併用 ④偽薬 (0.9%生食) を静注した。

結果：カルシトニンではなく、ケタミンが幻肢痛を軽減した。両者の併用はケタミン単剤より優れることはなかった。圧刺激の痛みを除き、切断肢と対側の肢との基本的な痛みの閾値に差はなかった。痛みの閾値はカルシトニンに影響されることはなかった。カルシトニンとケタミンの併用により、電気刺激による痛みの閾値に関して有意な鎮痛効果が得られたが、圧刺激や熱による痛みの閾値に関して有意差はなかった。

結論：本研究の結果は、慢性的な幻肢痛に対するカルシトニンの効果には疑問があり、NMDA 受容体拮抗薬の有効である可能性が示された。感覚試験の結果から、末梢性要因による機序は幻肢痛の重要な決定因子ではない可能性を示唆している。(カルシトニンではなく) ケタミンは、幻肢痛の病態生理を内包している可能性がある中枢性感作の機序に作用している。

【補足】

- ・幻肢：四肢を切断されたあとに失われた四肢がまだ自分についているように感じる事
- ・幻肢痛：幻肢に痛みを感じる事

①末梢性要因：神経腫が形成され、機械的、化学的刺激により自発的な異常発火や異所性発火を繰り返す。(Na チャネルが関与) 脊髄後角ニューロンにも異常発火が起こり、交感神経の興奮を引き起こす。

→ Na チャネル遮断薬、交感神経ブロック

②脊髄性要因：脊髄後角ニューロンの異常興奮によりグルタミンやニューロキニンが放出される。NMDA 受容体の活動が増強し、脊髄の過敏化が生じ中枢性感作に至る。

→ 脊髄刺激電極、NMDA 受容体拮抗薬

③中枢性要因：大脳皮質の一次体性感覚野の受容体分布に再構築が起きて、幻肢部位に相当する受容野に隣接する受容野の分布が進入してきており、これが幻肢の発生に結びついていると考えられている。

→ 大脳皮質刺激療法、オピオイド、GABA 受容体作動薬

- ・ カルシトニン： β エンドルフィンの増加、内因性オピオイドの賦活化、セロトニン系ニューロンの刺激、末梢で産生されるプロスタグランジンの抑制、などの複数の除痛機序が考えられている。

【背景】

肢切断での幻肢痛は珍しくないことであり、出現率は 30-81%と推定される。上肢の幻肢痛は51%にのぼり、うち64%は中程度からとても強い痛みがあると伝えられている。

切断前の痛みと切断後3ヵ月後の幻肢痛の出現には正の相関があるといわれながら周術期の硬膜外ブロックによる鎮痛は幻肢痛の進展を予防できなという RCT の結果がでていいる。周術期の NMDA 受容体拮抗薬、ケタミンの静注は急性期および6ヵ月後の幻肢痛の発症に有効ではなかった。科学的に有効な幻肢痛の治療手段はいまだにない。

幻肢痛の治療に関する RCT はほとんどないが以下のような報告がある。

- ・ 抗痙攣薬のガバペンチンは6週の比較試験で偽薬より有効であった。
 - ・ 切断後30日までの試験においてはガバペンチンの有効性は認めなかった。
 - ・ 偽薬との比較試験でリドカイン静注は有効ではなくモルヒネ静注は有効であった。
 - ・ 経口モルヒネの有効性と痛みの軽減に大脳皮質の再構築が関与している。
 - ・ 切断後7日以内の幻肢痛にカルシトニンが偽薬に比して有効であった。NMDA 受容体拮抗薬の効果はあいまい。
 - ・ ケタミンが偽薬に比して有効であった。
- など。

本研究では、慢性の幻肢痛に対して以下の仮説をたてた。

- (1) カルシトニンはプラセボより痛みを緩和する。
- (2) ケタミンはプラセボより痛みを緩和する
- (3) 両者の併用はそれぞれ単剤で使用するより痛みを緩和する。

また、本研究の二番目の目的として、多様な感覚試験を行うことで、調査した薬剤の作用機序の解明を進めることである。

【方法】

- ・ 外傷または外科的な理由で四肢の切断手術を行い、幻肢痛が出現した患者
- ・ Bern 大学の麻酔科のペインクリニック部門（4人）と地方紙（16人）で募集した20人
- ・ Inclusion criteria は研究調査員が電話した時点から48時間以内でのVAS（0-10）で

少なくとも 3 以上でこの痛みが少なくとも 6 ヶ月以上続いている。

- **Exclusion criteria** は 4 時間以上痛みのない時間があること、幻肢痛のない断端痛、幻肢痛のない幻肢感覚、18 歳以下、85 歳以上、カルシトニン、ケタミンの投与禁忌患者。
- 当初、カルシトニン単独、カルシトニンとケタミン併用、偽薬の比較を行った。10 人を解析して、カルシトニンは効果がないこととカルシトニンとケタミンとの併用が偽薬よりも有意に優れていることが判明した。二剤併用の効果が二剤をあわせたことによるものかケタミン単独によるものかを調査するために倫理委員会の許可を得て、最後の 10 人はケタミン単独投与（第 4 セッション）とした。
- それぞれの患者は以下のものを 4 つのセッションに分けて静脈投与された。(1)200 単位のカルシトニン、(2)ケタミン 0.4mg/Kg、(3)200 単位カルシトニンとケタミン 0.4mg/Kg の併用、(4)0.9%生食 すべて 20cc に生食で希釈されてシリンジポンプを使用し、1 時間以上かけて点滴静注する。それぞれのセッションは最低 48 時間以上間隔をあけて投与する。ケタミンとカルシトニンの併用のセッションではそれぞれの薬は別のシリンジ、シリンジポンプを使用して投与する。他の 3 つのセッションでは生食のシリンジを用意して常に 2 台のシリンジポンプを使い、二重盲検試験としている。
- 静注中、鎮静スコアを 0-4 でスコアリングし、3 か 4 になったら投与を中止、2 以下に回復したら投与速度を 50%にして再開する。その際、嘔気、めまい、その他の副作用がないか尋ねる。
- 投薬中は血圧、心電図、酸素飽和度をモニターした。

主要なアウトカム：痛みの強さ

第 1 セッションのはじめに VAS を評価する。VAS max before (48 時間以内の最大の痛み) VAS mean before(48 時間の平均)、投与中は開始時点 VAS before、30 分後は VAS during、終了時点 (すなわち 60 分後) が VAS after とした。セッション終了後 4 時間毎に VAS を記録、48 時間平均を VAS mean after、48 時間の最大値を VAS max after とする。

治療に反応したという定義：VAS after が VAS before の 50%以下になった場合

二番目のアウトカム：感覚の評価

• 手順：すべての検査は感覚低下している領域のない断端部前面で測定された。対側の肢の同じ場所でも測定を行う。試験は薬剤投与前と投与中 (投与開始後 30 分) に行われた。それぞれの試験に対して 3 回測定し、平均値を解析した。

- 電気刺激 (経皮的、筋肉内)： バイポーラーの電極を用いて、2Hz で 0.5mA から始めて 0.05-0.25mA ずつ刺激電流をあげていき、被験者が痛いと感じるところ (pain threshold) と耐え難い痛みと感じるところ (pain tolerance) を測定。
- 熱刺激 コンピュータ制御の Thermostest を使用し、30°Cから 52°Cの範囲で 2°C刻みで連続的に上昇させる。被験者は熱刺激が痛みが変わったところ (温痛覚の閾値) でボタンを押して知らせる。この手順を繰り返し、我慢できない痛みに達したところで温痛覚の限界閾値とする。

- ・ 圧刺激 電気圧痛覚計を用いて pain threshold と tolerance threshold を測定した。圧は 0 から 30kPa/s 毎に増加させて最大 1500kPa/s までの圧負荷をかけられる。
- ・ 統計学的解析

ANOVA 検定および fisher 検定を使用、切断肢と対側肢の元の痛みの比較は Mann-Whitney 検定を行った。痛みと限界の痛みの閾値の変化の割合については ANOVA 検定を行った。

【結果】

Table1. 被検者のプロフィール：内服薬、切断肢の場所、原因疾患、幻肢痛の期間、試験前の VAS、等

- ・ 測定中の血圧や心拍数、酸素飽和度に有意差なし。
- ・ 重篤な副作用なし。

Fig.1 測定前から測定後の VAS の変化

測定前の VAS に関しては有意差なし。カルシトニンとケタミンの併用のみ痛みを軽減した。

Fig.2 VAS の変化率

ケタミン単剤とカルシトニンの併用投与のみカルシトニン、生食に比して VAS を有意に軽減した。また 2 剤併用のみ VAS max、VAS mean を軽減した。

Table2. 測定前の感覚（コントロール）

切断肢と対側肢に統計学的有意差なし

Table3. 3 種の薬剤投与による感覚の変化率

圧刺激と経皮的電気刺激に関してのみ有意差を認めた。圧刺激に関しては 3 剤すべてで有意差を認め、経皮的電気刺激に関しては二剤併用の場合のみ有意差を認めた。

Fig.3 4 種の薬剤投与による感覚の変化率

これはケタミンが 10 例のみのため、統計学的 power（検出力）が足りないため検定できず。

【考察】

- ・ カルシトニンに関する過去の報告（急性期の幻肢痛を対象とした RCT でカルシトニンが有効であった）を確認できなかった。本研究では慢性期の幻肢痛を対象にしている。結果の違いをもたらした要因ははっきりしないが、幻肢痛の急性期と慢性期では機序が異なっており、おそらくカルシトニンは切断した直後の急性期でしか効果がないのだろうと考えられる。
- ・ カルシトニンに痛みの軽減効果がなく、ケタミンのみとケタミンとカルシトニンの併用投与の場合に痛みの有意な軽減がみられたこと、その 2 種類の方法で有効性に差がなかったことからケタミン単独での作用によりこの結果が得られたと推察された。
- ・ ケタミンは経口薬がほとんどないこと、副作用と有効性とのバランスが難しいこと、

等の理由でケタミンの恒常的な使用を難しくしている。

- 本研究の **limitation** : 男性が女性よりおおく含まれており、それぞれ幻肢痛の期間がとても長い。サンプルサイズが小さいため性の違いや幻肢痛の期間の長さがアウトカムに与える影響を解析することができなかったことである。
- 患側と健側での元の感覚が変わらないことから幻肢痛は末梢の痛覚感作が決定的な因子ではないと考えられる。中枢性感作に影響を与えることで知られるケタミンが電気刺激の閾値を有意に上昇させたことからケタミンの鎮痛効果は中枢性の機序と関係している。
- 圧痛や温痛覚はまず侵害受容器を刺激するが、電気刺激は神経線維を活性化し、受容体をバイパスする。他の研究でケタミンは圧、温痛覚に影響を与えない一方、電気刺激による痛みを抑制するという報告あり。幻肢痛のメカニズムは末梢の機序よりも中枢性の機序のほうがより重要な役割を果たしていると考えられる。

【結論】

慢性的な幻肢痛に対してカルシトニンの静注は有効ではなかった。ケタミンは痛みの強さを有意に軽減させたように思われる。ケタミンにカルシトニンを追加することで有効な結果は得られなかった。幻肢痛の決定要素として、末梢性の機序よりも中枢性の機序がより重要な役割を果たしている。カルシトニンではなく、ケタミンは幻肢痛の病態生理に寄与していると考えられる中枢性感作に影響を与える。この研究はこの難しい痛みに対する治療として **NMDA** 受容体拮抗薬の可能性を確認し、さらなる研究をすすめてこれを患者の利益になるよう還元していくことを提唱する。