

論 文 要 旨

ケタミンの緩和ケア領域における使用動向調査 及びその有用性に関する薬理学的研究

平成 25 年度
北海道医療大学大学院薬学研究科

神山 秀一

ケタミンは、非選択的 NMDA 受容体拮抗作用を有するフェンシクリジン誘導体の静脈麻酔薬である。鎮痛作用を有することから、緩和ケア領域では、がん性痛治療における鎮痛補助薬として重要な薬剤の一つに位置づけられている。すなわち、ケタミンはオピオイドに併用することで、神経障害性痛などのオピオイド抵抗性の難治性がん性痛の緩和や、オピオイド鎮痛耐性拮抗作用によるオピオイドの減量を可能にされている。特に、オピオイド単独では十分な鎮痛効果を得られないことが多い神経障害性痛には、興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸遊離による NMDA 受容体の活性化が関与していることから、ケタミンの NMDA 受容体拮抗作用がその鎮痛効果に関与していることが推測されている。しかし、ケタミンとオピオイドの併用の有効性に関する臨床報告や基礎的研究報告は少なく、その詳細についてはいまだ不明の点が多い。また、臨床的に悪夢・幻覚といったケタミンの中枢性の副作用も懸念されている。

本研究は、がん性痛治療における鎮痛補助薬としてのケタミンの有用性を明らかにすることを目的として、(1) がん性痛マネジメントの変遷という視点から、市立札幌病院緩和ケアチームでのケタミンの使用動向を後方視的に調査し、ケタミンの統合失調症様副作用に関わる脳内機構という視点から(2) ラット皮質機能に及ぼすケタミン単独ならびに(3) モルヒネとの併用投与の影響を薬理学的に追究した。

(1) 市立札幌病院緩和ケアチームのがん性痛マネジメントにおける鎮痛補助薬ケタミンの使用動向調査

対象症例は2010年1月～2012年12月に市立札幌病院にて他の診療科から緩和ケアチームに紹介され、オピオイドによるがん性痛治療の過程でケタミンを併用した患者のうち死亡時まで介入した患者とし、さらに同様の条件で調査を行った2006年4月～2007年3月の症例も加えた103症例とした。比較検討は、2006年4月～2007年3月(以下、06年群)、2010年1月～12月(以下、10年群)、2011年1月～12月(以下、11年群)、2012年1月～12月(以下、12年群)の4群に分けて行った。オピオイドは、市立札幌病院で臨床的に用いている用量換算に従って、全てモルヒネ経口投与量に換算した。

市立札幌病院におけるケタミンの1日投与量は、経年的に減少する傾向がみられた。このようにケタミンが低用量に移行したにも関わらずオピオイド投与量は増加せず、むしろケタミンと同様に低用量への移行が認められた。その理由として、オキシコドン注射製剤が採用になって以来、ケタミン開始時に併用するオピオイドとしてオキシコドン注射製剤の使用が増加していることがあげられる。実際、オキシコドンは他のオピオイドよりも神経障害性痛に対する効果が優れていることや、モルヒネと比較して悪心・嘔吐の他、搔痒感や幻覚の副作用が少ないことが報告されている。一方、モルヒネの全身投与はがん患者の終末期に多くみられるような呼吸困難を緩和するとの報告があり、市立札幌病院においても、終末期になるに従いモルヒネ注射製剤の使用頻度が増加している。

このように、症状や臨床病期に合わせて適切にオピオイドが選択できるようになったことが、ケタミンの投与量が減少した理由の一つと考えられる。以前は、まれにケタミンによる幻覚、悪夢、不快感などの精神症状を訴える患者が見受けられ、本調査でも06年群及び10年群で各1例、ケタミンによる幻覚を否定できない症例がみられた。しかし、ケタミンの1日投与量が減少した2011年以降は、今回の対象症例を含めて、こうした副作用はみられていない。

このような臨床的背景に基づいて、低用量のケタミンの副作用と鎮痛補助薬としての効果という視点から、薬理学的実験研究を行った。

(2) ラット皮質機能に対するケタミンの影響

行動学的検討として、認知機能障害の評価指標に用いられる聴性驚愕反応試験におけるプレパルスインヒション (PPI) に及ぼすケタミンの影響を検討した。その結果、ケタミン (5 and 25 mg/kg, ip.) は PPI を障害したが、ケタミン (1 mg/kg, ip.) では PPI の障害は認められなかった。さらに電気生理学的手法を用いて海馬 CA1-mPFC 神経回路のシナプス応答への影響について検討した結果、ケタミン (5 and 25 mg/kg, ip.) は覚醒下、麻酔下いずれにおいても mPFC でのシナプス伝達を抑制したのに対して、ケタミン (1 mg/kg, ip.) では抑制は認められなかった。以上よりケタミン (1 mg/kg, ip.) は皮質機能に影響を与えないことが明らかとなった。

さらに、ケタミンによる海馬 CA1-内側前頭前野 (mPFC) 神経回路のシナプス伝達抑制に関わる神経機構について薬理的に検討した。ケタミン (5 mg/kg, ip.) のシナプス伝達抑制作用が GABA_A 受容体拮抗薬のピククリン前投与によって減弱したことから、ケタミンは GABA_A 受容体を介してシナプス伝達を抑制していると考えられた。興味深いことに、ケタミンのシナプス伝達抑制は、ドパミン神経毒である 6-OHDA 前処置によって消失したばかりではなく、逆に増強した。すなわち、mPFC のドパミン神経活動が低下している際には、ケタミンのシナプス応答は促進に転じた。また、ケタミンのシナプス伝達抑制は、ドパミン D₁ 受容体拮抗薬の前処置によって消失したが、ドパミン D₂ 受容体拮抗薬による影響はみられなかった。これらの結果から、ケタミンの mPFC におけるシナプス伝達抑制には、ドパミン神経系が重要な役割を担っていること、ケタミンはドパミン D₁ 受容体を介してシナプス伝達を抑制していることが明らかになった。

フェンシクリジンや MK801 を用いた多くの基礎研究から、皮質には NMDA 受容体を介した GABA 神経調節機構が存在していることが示唆されている。または、皮質錐体細胞あるいは GABA 神経には、ドパミン D₂ 受容体よりドパミン D₁ 受容体が多く存在していること、ドパミン D₁ 受容体を介した GABA 神経活動の調節機構が存在することが報告されている。このような文献的考察を踏まえ、低用量のケタミン (5 mg/kg, ip.) は、腹側被蓋野 (VTA) から投射しているドパミン神経活動を亢進し、ドパミン D₁ 受容体を介して介在ニューロンである GABA 神経を興奮させ、シナプス前性にグルタミン酸作動性神経の活動を抑制し、結果的に mPFC のシナプス伝達を抑制するとの作業仮説を立てた。

(3) ラット侵害刺激応答及び皮質機能に対するケタミン及びモルヒネ併用投与の影響

上記の実験結果を踏まえ、鎮痛補助薬としてのケタミンの有用性を薬理的に検証するために、モルヒネとの併用効果について検討した。

行動学的検討として、熱板法を用いて疼痛回避行動がみられるまでの反応潜時を記録した。ケタミン (25 mg/kg, ip.) は反応潜時を有意に延長させたが、ケタミン (1 and 5 mg/kg, ip.) は反応潜時を延長させなかった。モルヒネ (0.2, 1 and 2 mg/kg, ip.) は、用量依存的に反応潜時を延長させた。単独では鎮痛作用を示さない投与量、すなわち無作用量のケタミン (1 mg/kg, ip.) とモルヒネ (1 mg/kg, ip.) との併用は、ケタミンあるいはモルヒネ単独投与群に比較して、反応潜時を有意に延長した。

免疫組織学的検討として、下行性痛覚抑制系の最上位に位置する中脳水道中心灰白質 (PAG) における c-Fos 発現を評価した。熱性刺激後の c-Fos 発現は、PAG の中でも侵害刺激応答に重要な部位である VLPAG においてのみ有意に増加し、ケタミンとモルヒネの併用投与によって有意に抑制された。

さらに、皮質機能への影響を検討するため、聴性驚愕反応試験による PPI 及び海馬 CA1-mPFC 神経回路におけるシナプス伝達を測定した。その結果、ケタミン (1 mg/kg, ip.)、モルヒネ (1 mg/kg, ip.) の単独投与、及び併用投与いずれも、mPFC シナプス伝達を抑制しないこと、すなわち皮質機能へ影響を及ぼさないことが明らかとなった。以上結果から、無作用量のケタミン (1 mg/kg, ip.) を併用することによって、認知機能に影響を与えることなくモルヒネの鎮痛効果を増強する可能性が示された。

本研究により、無作用量のケタミンが、皮質機能を抑制することなくモルヒネの鎮痛効果を増強させることを実験的に明らかにしたことは、臨床において求められている副作用リスクの低いケタミンの投与方法を構築する上での重要な情報を提供するものであり、がん性痛マネジメントの使用動向調査で明らかになった鎮痛補助薬としての低用量ケタミンの有用性を理論的に支持するものである。

今後、鎮痛補助薬としてのケタミンに関する脳内神経機構を明らかにすることによって、より安全かつ有効なケタミンの臨床応用が図られ、がん患者の痛みの緩和にこれまで以上に貢献することが期待される。