

癌性疼痛および不安状態に対するケタミン— アミトリプチリン併用療法

野 一 色 泰 晴

岡山大学医学部附属病院三朝分院外科
(1980年12月31日受付)

はじめに

癌に対する診断用機器および技術の進歩と啓蒙運動の盛り上りとともに、早期癌の発見、治療が効果をあげているにもかかわらず、癌による死亡は依然として、減少の傾向がみられない。そして晩期の癌患者に対する治療は、患者自身にとって、その家族にとって、そして医師をはじめ、治療にたずさわる者にとって、多くの問題を残したままである。

その問題の大きな原因の1つに、患者の訴える疼痛および不安がある。この疼痛および不安が患者から消え去れば、患者自身はもとより、看護する家族の人も、医師、看護婦もいかに苦悩が軽減されることであろう。

著者は、このような問題を少しでも減少させるため、晩期の癌患者において、疼痛および不安の強い場合には、ケタミンおよびアミトリプチリンの併用療法を行って成果を得てきた。この度は、この使用例を示し、考察をすすめたので報告する。

方法および使用症例

薬剤の使用方法としては、1時間量に換算してケタミン(塩酸ケタミン;ケタラール)15~30mg およびアミトリプチリン(塩酸アミトリプチリン;トリプタノール)0.5~2mgを併用し、点滴注射液中に混ぜて使用する。

晩期癌患者においては、持続点滴注射を行っている場合が多いため、ケタミンおよびアミトリプチリンをこの点滴注射液内に混入させておく。これらの薬液は、ほとんどすべての点滴注射液に混入させても沈殿することはない。従って、脂肪乳剤補液にも混入させることが可能であり、輸血時にも、これらの薬剤の混入した点滴注射と平行して注射することが可能である。1日量としては、ケタミン360mg~720mg、アミトリプチリン12~24mg程度であるが、患者の状態をみて、疼痛の強い場合はケタミンを増量し、不安が強い場合はアミトリプチリンを増量するという工夫が必要である。但し、両薬剤は必ず併用することとする。

昭和55年4月より12月まで、三朝分院外科において、胃癌手術後の再発による癌性腹膜炎患者のうち、癌性疼痛および不安状態の強いもの7名(表1)に対して、この併用療法を行った。

表1. 対象症例の年齢、性別ならびに治療期間

Case	Male Female	Year	Duration of the therapy (day)
1 T.O.	M	50	5
2 S.I.	M	29	12
3 J.M.	M	79	7
4 K.K.	M	75	19
5 S.T.	M	56	25
6 T.N.	M	70	12
7 M.F.	F	67	24

結 果

併用療法を行った全例において、疼痛および不安状態は消失した。身体のだるい感じとか重たい感じといった症状は残存した。その結果、併用療法前に鎮痛剤(例えばペンタゾシン15mg, 30mg)を1日5~8回筋肉注射していた患者で、その必要性がなくなった。但し、7例中3例において、併用療法開始後も、鎮痛剤使用を希望するものがあり、1日1~2回使用した。しかしながら、これらの例は注射希望時に他の薬剤(例えば、単に蒸留水のみ)を注射しても、疼痛が軽減したと言ひ、これらは鎮痛剤の習慣性、依存性に基因するものと思われた。

症例2は29才の男性であった。若年者における癌性疼痛は非常に強いものであり、この症例には1日量にして、ケタミン500mg、アミトリプチリン50mgを使用した。

症例3は79才の男性であった。疼痛は背部に放散する上腹部痛および腰痛であったが、疼痛よりも不安状態

が強く、焦躁、不眠等を伴う、うつ状態が続いていた。この例にはケタミン 200 mg, アミトリプチリン 24 mg で効果的であった。

各症例において、ケタミンあるいはアミトリプチリンの単独使用した場合、疼痛あるいは不安除去には、併用時の約 2 倍量必要であり、しかも患者は傾眠状態でありながら、体動が激しく、目的とする効果は不十分であった。両薬剤を併用すると、薬用量は少ないにもかかわらず、十分な効果が得られた。

考 察

晩期における癌患者の苦痛の主なもの、疼痛と不安である。これを除くため、本研究ではケタミンおよびアミトリプチリンを併用し、前述の結果を得た。結果の項で明らかのように、二者の併用による相乗効果が、この成果をもたらせたと考えられる。しかしながら、この療法を開始後も身体のだるい感じ、重たい、なんとなくつらい感じが残ることを考えると、まだ完成された療法とは言えず、これのみで、晩期癌患者を救うことは勿論できないのではあるが、現在の医療状況において、癌性疼痛に対する神経ブロックや脳神経外科的処置にたよらずに容易にできる方法としては、大きな成果を得た。

晩期癌患者は当然のことながら、食事も充分摂れないであろうし、心、腎機能も低下している例が多いため、十分なカロリーの補充、電解質の補正、強心剤、利尿剤のほか、副腎皮質ホルモンおよび蛋白同化ホルモンの併用(野一色, 1973)を同時に行うと、より効果的である。

ケタミンは1965年に開発され、1970年代にかけて、多くの施設で麻酔薬として研究、使用された(KREUSCHER, 1967; VIRTUE, 1967; GASSNER, 1974; CHODOFF, 1966; HATANO, 1974)。しかしながら、ケタミン単独で十分な麻酔作用を得る量を使用すると、徐脈、不整脈、急性心不全、呼吸抑制、喉頭痙攣等の副作用のみられることがあり、次第に使用されなくなってきていた。これに対し秦野(1977)は、ケタミンのもつ強力な鎮痛作用、健忘作用に注目し、麻酔時における鎮痛剤としてケタミンを微量で用いる工夫を行った。彼の開発した方法では、ケタミンには単に鎮痛作用のみを期待し、催眠作用、筋弛緩作用等には他の薬剤を用いる。この方法を、乳幼児の開心術や一般状態の悪い重症患者の手術の麻酔に応用し、副作用もなく大きな成果を得た(秦野, 1977; HATANO, 1974)。

本研究では、このケタミンの微量でも強力な鎮痛作用および健忘作用を利用し、さらに不安除去のためにアミトリプチリンを併用し、晩期癌患者に応用したものである。アミトリプチリンは以前より抗うつ剤として、精神

科関係で使用されており、晩期癌患者のうつ状態に対して使用されることもあった。しかしながら、晩期癌患者は錠剤を服用することが困難な場合が多いため、筋肉内あるいは静脈内に1日1~3回注射する方法が用いられていた。この方法では、アミトリプチリンの尿中への排泄が早く、作用効果の持続が不定であること、これに加えて、血圧の変動、頻脈、不整脈、心発作等の循環器系の副作用、あるいは幻覚、譫妄、精神錯乱、不眠、不安、焦躁等の精神神経系の副作用、また、発疹、蕁麻疹等の過敏症や口渇、排尿困難等の抗コリン作用の如き副作用が現われることがあった。本研究では、秦野がケタミンの副作用をおさえ、強い鎮痛作用、健忘作用を引きだすのに成功したように、アミトリプチリンを微量で持続的に使用するよう工夫をしたところ、前述した副作用は現われず、抗うつ作用が残って、不安除去に良い効果を示した。なお、対象となる疾患の関係上、非常に長期間にわたる使用経験はない。従って、長期使用により生ずるおそれのある無顆粒細胞症や白血球減少症はみられなかった。

ケタミンの特徴として、咽喉頭反射が温存される。これと同様に内臓の知覚神経は抑制されないといわれている。内臓知覚は自律神経末梢の支配下にある。臓器そのものには疼痛知覚能はないが、腸間膜の牽引や捻転により疼痛を感知する。癌性疼痛の場合には、その疼痛がすべて内臓痛によるものではない。癌の存在そのものでは疼痛は生じず、癌組織、細胞の神経線維への圧迫、浸潤等が疼痛刺激となっている。ケタミン使用は、内臓疼痛のみを残して他の疼痛が取り除かれた状態を引きおこしていると考えられる。従って、純粋な内臓痛は癌性腹膜炎の場合でも、余り強くないと考えられる。しかしながら、この残された内臓痛をおさえるためには、さらに何らかの薬剤を追加する必要があるだろう。

おわりに

晩期の癌患者における癌性疼痛および不安状態除去のため、ケタミン-アミトリプチリン併用療法を行い、良い結果を得たので報告した。ケタミンやアミトリプチリンにとどまらず、それ以外にも、強力な作用をもつにもかかわらず、副作用があるため使用し難い薬剤においては、排泄が早く、体内貯留が少なければ、本研究のような微量持続点滴法による純粋な効果発現が期待できるかもしれない。このような研究成果を望むとともに、本研究より一層優れた晩期癌患者の治療法が考え出されることを期待してやまない。

稿を終るにあたり、岡山大学温泉研究所、仲原泰博教授の御助言を深謝します。

文 献

- CHODOFF, P., STELLA, J. G. (1966) Use of CI-581, a Phencyclidine derivative for obstetrical anesthesia. *Anesth. Analg.* **45**, 527-530.
- GASSNER, S., COHEN, M., AYGEN, M. (1974) The effect of ketamine on pulmonary arterial pressure; An experimental and clinical study. *Anaesthesia*, **29**, 141-146.
- HATANO, S., KAENE, D. M., WADE M. A. SADOVE, M. S. (1974) Diazepam-pentazocine anesthesia for cardiovascular surgery. *Can. Anesth. Soc. J.* **21**, 586-599.
- 秦野 滋, KAENE, D. M., BOGGS, R. E., EL-NAGGAR, M. A., SADOVE, M. S. (1977) 開心術に対するジアゼパム-ケタミン麻酔——特に微量持続点滴法について。麻酔, **26**, 560-569.
- KREUSCHER, H., GEUCH, H. (1967) Die Wirkung des Phencyclidinderivatives Ketamine (CI-581) auf kardiovaskuläre System des Menschen. *Anaesthesist*, **16**, 229-233.
- 野一色泰晴, 古元嘉昭, 小竹森通明, 仲原泰博 (1973) 制癌剤の副作用に対する工夫日, 独医報, **18**, 303-312.
- VIRTUE, R. W., ALANIS, J. M., MORI, M. (1967) An anesthetic agent: 2-0-chlorophenyl 1,2-methylamino cyclohexane HCl (CI-581). *Anesthesiology*, **28**, 823-833.

KETAMINE-AMITRIPTYLINE THERAPY FOR THE INTRACTABLE CANCER PAIN WITH RESTLESSNESS

By Yasuharu NOISHIKI, *Department of Surgery, Misasa Branch Hospital, Okayama University, Misasa, Tottori 682-02*

A combination therapy of ketamine-amitriptyline for the intractable pain with restlessness of cancer patients in the end stage was presented. Seven patients with peritonitis carcinomatosa due to recurrence of stomach cancer were administered the therapy. They ranged in age from 29 to 79 years. The results were eminently desirable. Intractable pain with restlessness were diminished by the therapy though languid feeling was yet remained. Anodyne (pentazocine), which was necessary many times in one day before the therapy, was not used in the duration of the therapy.

The experimental and clinical studies of analgesic property of ketamine by HATANO revealed that it is more twice as potent an analgesic in low dosage compared with pethidine, despite its rather short duration of action. There was no respiratory depression. No hypotension nor bradycardia were observed during the therapy.

The only use of ketamine however, could not release the pain and anguish of cancer patients. The author applied amitriptyline to these cases. The combination use of ketamine and amitriptyline could release them. These drugs demonstrated their full effect by the combination use.