

## 依頼稿 (報告)

# 平成 22・23 年度「独創性のある生命科学研究」個別研究課題

## 1) 神経障害性疼痛におけるケタミン軟膏の有用性

研究代表者 間宮 敬子

はじめに

帯状疱疹後神経痛や頭頸部がんの痛みに代表される神経障害性疼痛は、末梢神経および中枢神経の損傷や機能障害による痛みで、損傷された神経の支配領域の感覚低下やしびれ感が認められるにもかかわらず、その部位の耐え難い疼痛やアロディニアが出現する。このような神経障害性疼痛発症のメカニズムはいまだ不明な点が多く、難治性でありしばしば治療に難渋する。神経障害性疼痛に関する研究は、臨床医学的にも、基礎医学的にも様々な形で行われている。我々の施設ではこの神経障害性疼痛に対して、2004年10月から0.5%のケタミン軟膏を院内で精製し、使用している。また、2008年12月からは1.5%のケタミン軟膏の使用も開始し、帯状疱疹後神経痛、強皮症、脊柱管狭窄症などの難治性疼痛に使用し慢性疼痛患者では良好な治療成績をあげている。今回我々は、がん患者の神経障害性疼痛に対するケタミン軟膏の有用性と神経障害性疼痛モデルラットに対するケタミン軟膏の有用性を研究したので報告する。

## 癌疼痛に対するケタミン軟膏の有用性

### 対象と方法

今回、癌疼痛に関して、臨床使用した結果をレトロスペクティブにその効果を検証した。対象は2008年1月から旭川医科大学の緩和ケアチームが関わったがん患者でケタミン軟膏の適応があると医師が判断した17名(男性10名、女性7名。年齢 $58.5 \pm 15.4$ )。2008年1月から12月までは0.5%ケタミン軟膏を、以後は1.5%ケタミン軟膏を疼痛領域に1日3~4回塗布した。塗布領域および塗布時間は患者の自由とした。効果はかなり改善、少し改善、変化なし、悪化の

4段階にわけ、患者もしくは医師、看護師が評価した。

### 結果

17例中痛みが明らかにあった症例は15例、しびれと痛みが少しあった症例1例、しびれのみのは1例であった。17例中1例でアロディニアが認められた。ケタミン軟膏の症状改善の発現時間は15分~20分、持続時間は2~3時間であった。著効症例が6例(35.3%)、有効症例は8例(41.2%)、変化なしが3例(23.5%)であった。過度の鎮静、局所の発赤などの副作用は認められなかった。著効例としてはアロディニアがある症例、神経障害性疼痛、化学療法後の手足症候群であった。効果がない例としては、内臓痛、しびれがあげられた。この結果よりケタミン軟膏は慢性疼痛患者だけではなく、癌患者にも効果があることが解った。

(この研究結果はアメリカ麻酔科学会で発表した。)

## 神経障害性疼痛モデルラットに対するケタミン軟膏の有用性

### 対象と方法

Sprague-Dawley ラットを使用し、神経障害性疼痛モデル(SNIモデル: J Pain. 2003 Oct;4(8):465-70. Spared nerve injury model of neuropathic pain in the mouse: a behavioral and anatomic analysis. Shields SD, Eckert WA 3rd, Basbaum AI.)を作成した。同様に皮膚を切開し、坐骨神経を確認し、閉鎖したシャム群を作成した。このラットに1.5%ケタミン軟膏、非ケタミン軟膏(軟膏の基材)をラットの後肢に塗布して、hot-plate testによる熱刺激、Von Frey フィラメントによる機械刺激を加えてコントロール値、30分、60分、90分、120分、180分、240分で疼痛閾値を調べた。

## 結 果

熱刺激の結果は、シャムと基材を塗布した SNL 群では、基材を塗布した SNL 群が有意に疼痛閾値の低下が認められた。ケタミン軟膏群では、コントロール群に比較して、30分、60分、90分の値は有意に疼痛閾値の上昇が認められた。

機械刺激の結果は、シャムと基材を塗布した SNL 群では、基材を塗布した SNL 群が有意に疼痛閾値の低下が認められた。ケタミン軟膏群では、コントロール群に比較して、30分、60分、90分、120分の値は有意に疼痛閾値の上昇が認められた。

## まとめ

これらのことより、1) 神経障害性モデルラットにおいて、ケタミンの局所投与は Von Frey フィラメントによる機械刺激、Hot plate test による熱刺激の疼痛閾値を上昇させる。2) ケタミン軟膏の作用時間はこれまで臨床で患者さまが示唆されていたように、約2時間であるということが解った。

なお、ケタミンの血中濃度の測定は現在薬剤部と共同研究を始めており、今後、成果を発表する予定である。