

[総 説]

## がん性疼痛に対するケタミンの効果および 副作用に関する文献的考察

小林 慎<sup>\*1</sup> 石井 英俊<sup>\*2</sup> 国分 秀也<sup>\*1</sup><sup>\*1</sup> 東京薬科大学薬学部<sup>\*2</sup> 北里大学メディカルセンター

(2022年3月16日受理)

**【要旨】** ケタミンは、古くから臨床で使用され、本邦においては注射剤のみで麻酔薬としての適応しかない。しかし、がん性疼痛治療薬として臨床使用され、良好な鎮痛効果を発揮する症例は多い。近年、ケタミンとプラセボによるランダム化比較試験が行われたが、鎮痛効果における有意な差は得られなかった。さらに麻薬であることから、現在、がん性疼痛治療に使用するケースは少なくなっている。そこで、本論文では、がん性疼痛患者を対象とした臨床試験報告を網羅的に抽出し、効果および副作用について、文献的考察を行った。

キーワード：がん性疼痛、ケタミン、オピオイド

### はじめに

ケタミンは、鎮痛作用のある麻酔薬として発見され、CI-395 (別名：フェンサイクリジン) および CI-400 と呼ばれるシクロヘキシルアミン系の化合物である<sup>1)</sup>。フェンサイクリジンは、手術用麻酔薬として、米国において一度は認可されたが、幻覚や重度の興奮状態などの精神異常を起こしたことから、人体への使用は中止された。後に「エンゼルダスト」という名称で幻覚剤として乱用され、問題となった<sup>2)</sup>。その後、さらなる研究により、フェンサイクリジンの重度の精神異常を軽減させた類似化合物であるケタミンが開発された<sup>2)</sup>。しかし、ケタミンも同様に、乱用薬物として国際的に問題となり、本邦において2005年に麻薬指定となることが決定し、規制薬物の適用を受け、臨床における有効性の検証が容易ではなくなった。

ケタミンは主に、中枢神経系のNMDA (*N*-methyl-D-aspartate) 受容体を非競合的に阻害することによって鎮痛効果を示すと考えられている<sup>3)</sup>。Kang Cら<sup>4)</sup>は、乳がんの外科的手術患者168名を対象としたプラセボ対照RCT (randomized controlled trial) において、皮膚切開前から手術終了までケタミンあるいはプラセボを投与したところ、術後3カ月で痛みを経験した患者がプラセボ群73名 (86.9%) に対し、ケタミン群58名 (69.0%;  $p < 0.005$ ) と有意に疼痛が少なかったことを報告した。このように周術期では一般的にケタミンを使用していることから、がん性疼痛など侵害受容性疼痛や神経障害性疼痛が混在している痛みにおいてもケタミンの使用が行われるよう

になった。緩和ケア専門医を対象とした鎮痛補助薬の使用状況に関するアンケートでは、神経障害性疼痛に対しケタミンが有効と回答し<sup>5)</sup>、特に腫瘍関連の骨痛においては、63名 (72.4%) がケタミンの有効性に肯定的であった。一方で、がん性疼痛に対するケタミンの有効性を検証した臨床研究は、欧米や本邦のガイドラインにおいても未だ不十分とされており、2012年以降に報告されたHardyらをはじめとする2報の大規模プラセボ対照RCT<sup>6,7)</sup>は、いずれもがん性疼痛に対するケタミンの効果はプラセボと差がないとする内容であった。しかし、過去にはMercadanteら<sup>8)</sup>によるRCTに加え、複数の観察研究や症例報告において、ケタミンが疼痛管理に必要なオピオイド量を減らし、鎮痛耐性の発生を遅らせることが報告されている。さらに海外では、がん性疼痛患者に対する経口ケタミンの有効性を検証した文献<sup>9-11)</sup>がある。本邦においても、経口ケタミンの適応に関する研究<sup>12)</sup>や、経口ケタミンの院内製剤をがん性疼痛患者に使用した症例報告<sup>13-15)</sup>が公表されている。

今回、がん性疼痛に対するケタミンの役割について検討するため、がん性疼痛に対するケタミンの使用に関する臨床試験報告についてまとめ、考察を行った。

### ガイドラインでのケタミン

日本緩和医療学会のがん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2020年版<sup>16)</sup>におけるがん性疼痛のある患者に対するケタミンの投与の推奨度は2C (弱い推奨) で、強オピオイドや鎮痛補助薬を増量しても、十分な鎮痛効果が得られない、または有害作用のため、強オピオイドや鎮痛補助薬を増量できないときという条件付きでケタミンの併用を推奨している。2002年のEAPC (European Association

for Palliative Care) のコンセンサスでは、神経障害性疼痛の治療アルゴリズムにおいて、病態や副作用により、NSAID (Non-steroidal Anti-Inflammatory Drug)、アセトアミノフェン、コルチコステロイドあるいはオピオイドを使用し、ビスホスホネート、ケタミンあるいは抗不整脈薬などを組み合わせるように示されている<sup>17)</sup>。また、2012年 EAPC ガイドラインにおいては、がん性疼痛におけるケタミンの系統的なレビューは行われておらず、検討の対象としていない<sup>18)</sup>。2018年の ESMO (European Society for Medical Oncology) ガイドライン<sup>19)</sup>では、がんによる神経障害性疼痛におけるケタミンの使用に関して、エビデンスが不足している [II, D] と評価している。特に、がんによる神経障害性疼痛においてケタミンの使用を支持するエビデンスは、効果を確実に示すものではないが、痛覚過敏や低刺激でも痛みを感じるアロディニアといった中枢性感作を形成している患者や、痛覚神経の伝達物質増加により痛みの増幅が起こっている患者など、ケタミンが役立つがん性疼痛患者のサブグループが存在する可能性があるとして記載している。

### ケタミンの薬理・薬物動態

ケタミンは、S-およびR-異性体を含むラセミ混合物であり、興奮性グルタミン酸作動性神経のNMDA受容体のフェンサイクリジン結合部位に結合し、イオンチャネルを介したCa<sup>2+</sup>イオンの電位依存性流入を遮断することによって脊髄後角における疼痛伝達経路の神経興奮を抑制し、同時に末梢に位置するNMDA受容体の阻害によって脊髄神経が痛み刺激に過敏になることを防ぎ、神経障害性疼痛等のコントロールに寄与していると考えられている<sup>20-22)</sup>。近年の研究では、Shaffer<sup>23)</sup>や横山ら<sup>24)</sup>の報告から肝代謝物であるノルケタミン (NK)、ヒドロキシノルケタミン (HNK) も鎮痛活性を有していることがわかった。NMDA受容体に対する親和性 (K<sub>i</sub>値) は、(R)-ケタミン、(S)-ケタミン、(R)-NK、(S)-NKがそれぞれ1.4, 0.3, 13.0, 1.7 μMで、HNKはいずれの光学異性体も10 μMより高値であるというデータがYangら<sup>25)</sup>によって報告されている (図1, 2)。

Zanosら<sup>26, 27)</sup>は、HNKの鏡像異性体のうち(2S, 6S; 2R, 6R)-HNKは、NMDA受容体への拮抗作用ではなく、AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid) 受容体の活性化を介する抗うつ効果を起こす代謝物であると発表し、幻覚等の望ましくない精神作用とも関連があることを示唆した。

また、ケタミンなどのNMDA受容体拮抗薬は、オピオイドμ, κ, δ受容体に関する報告が3件あり<sup>28-30)</sup>、*in vitro*研究においてケタミンとの親和性が認められている(μ受容体; pK<sub>i</sub> = 4.38, κ受容体; pK<sub>i</sub> = 4.55, δ受容体; pK<sub>i</sub> = 3.57)<sup>29)</sup>。σ受容体に関しても、ケタミンとの親和性が認められたとの報告がある(σ1受容体; K<sub>i</sub> = 139.6 μM, σ2受容体; K<sub>i</sub> = 26.3 μM)<sup>31)</sup>。アセチルコリン受容体およびコリン作動性神経に関する報告は3件あり<sup>31-33)</sup>、ケタミンによるGABA (Gamma Amino Butyric Acid) 作動性神経抑制を介したアセチルコリン放出促進のほか、ニコチン性受容体活性化を介するセロトニン放出促進や、ムスカリン性受容体シグナル伝達の阻害が報告されている。ノルアドレナリン受容体に関しては、ケタミン

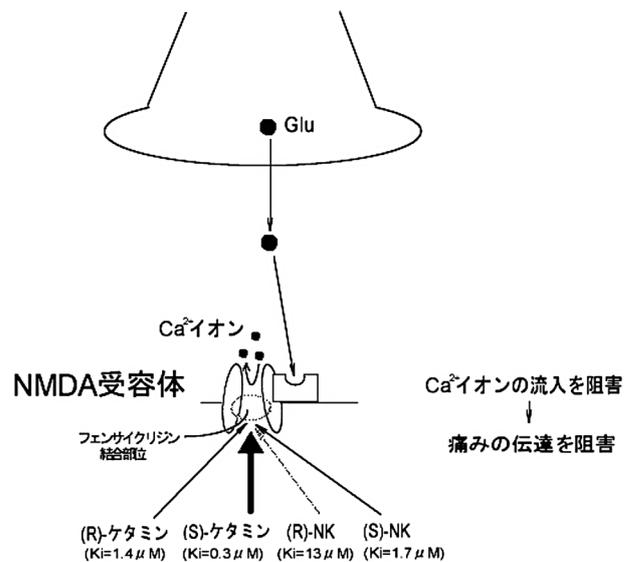


図2 NMDA受容体に対するケタミン、ノルケタミン (NK) の作用機序

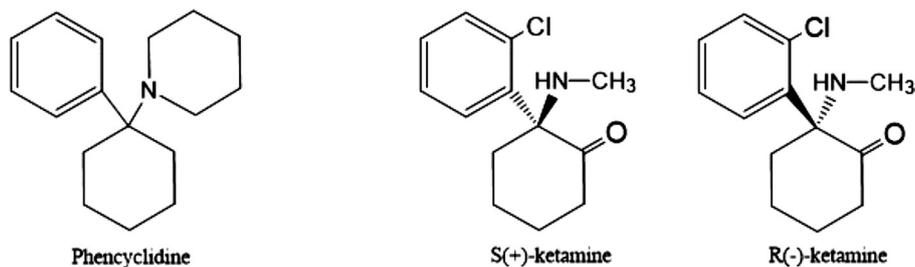


図1 フェンサイクリジン、ケタミンの化学構造

によりノルアドレナリン放出が促進されたとの報告がある<sup>34-36</sup>。セロトニン作動性神経およびセロトニン受容体に関しては、ケタミンによるセロトニン放出促進や5-HT<sub>1B</sub>受容体増加の報告がある<sup>37, 38</sup>。ドパミン作動性神経およびドパミン受容体に関しては、ケタミンによるドパミン放出促進のほか、*in vitro* 研究においてD<sub>2</sub>受容体との親和性が認められたとの報告がある ( $K_i = 55 \text{ nM}$ )<sup>39, 40</sup>。これらの非 NMDA 受容体への作用は、ケタミンの薬理作用あるいは副作用に寄与していると考えられている (図3)。

ケタミンの薬物動態に関して、Grant ら<sup>41</sup>の研究で筋肉内注射のバイオアベイラビリティ (*F*) は93%と報告している。しかし、Hornik ら<sup>42</sup>は、小児にケタミンを筋肉内注射した後の*F*は、41%と成人に比べてはるかに低いことを報告している。柳原ら<sup>43</sup>の報告では、*F*が (*R*), (*S*)体共に普通錠では約20%、舌下錠および坐剤では約30%、点鼻剤では約45%であった。また、Jonkman ら<sup>44</sup>は、(*S*)-ケタミンの吸入投与の*F*は40~70%と報告している。成人にケタミンを静脈内投与した場合の分布容積は、3-5 L/kg<sup>27</sup>、全身クリアランスは、19.1 mL/min/kgとの報告<sup>45</sup>がある。ケタミンの代謝はチトクローム P450 に依存しており、主要な代謝経路として、CYP3A4, CYP2B6 によってN脱メチル化を介してNKになり、続いてCYP2A6 およびCYP2B6 によってHNKあるいはジヒドロノルケタミン (DHNK) へと代謝されると考えられている<sup>27</sup>。また最近の文献では、この経路に加え、CYP3A4, CYP3A5 によってケタミンがヒドロキシ化さ

れ、ヒドロキシケタミン (HK) を形成してからCYP2B6 によってHNKへと代謝される経路や、CYP2C9 によってNKからヒドロキシフェニルケタミンを生成する経路も報告されている<sup>46, 47</sup>。ケタミンは、腎臓によって2%の未変化体と2%のNK, 16%のDHNKが排泄され、約80%はNK, HNKのグルクロン酸抱合体として胆汁から排泄される<sup>27</sup>。

文献検索方法

2021年2月19日現在において、PubMed および医学中央雑誌を用い、以下の用語にて検索を行った。術後疼痛、脊髄投与、ヒト以外および日本語・英語以外は、除外した。PubMed 検索；“ketamine AND cancer pain”，医学中央雑誌検索；“ケタミン AND がん性疼痛”。

がん性疼痛患者におけるケタミンの文献調査結果

まず、経口ケタミン以外を以下に示す (表1)。RCT 3件、前向き試験3件、後向き試験3件、症例シリーズ1件、症例報告11件であった。

Hardy らのプラセボ対照RCT<sup>6</sup>では、強オピオイドと鎮痛補助薬を併用しても改善しないがん性疼痛患者185名 (ケタミン群93名；ケタミン100mg/day 持続皮下注、プラセボ群92名；生理食塩水持続皮下注) を対象とした。疼痛スコアが2点以上減少した患者は、ケタミン群29名 (31%)、プラセボ群25名 (27%) で有意差は認められなかった (0.04; 95% CI, -0.10 to 0.18; *p* = 0.55)。しか

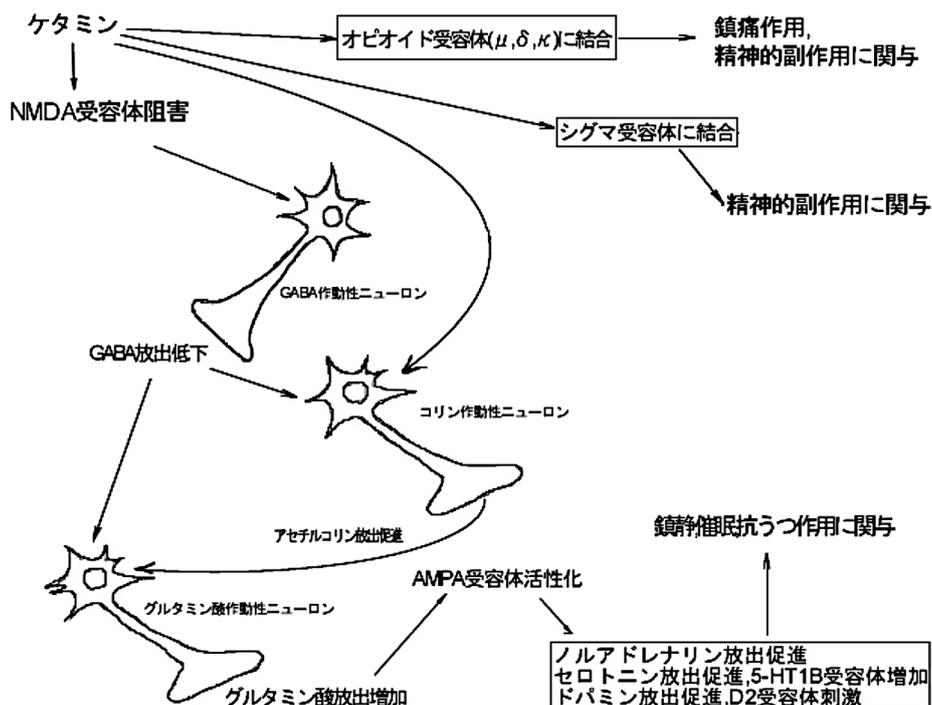


図3 ケタミンによる非 NMDA 受容体, 神経系を介した作用

表1 がん性疼痛に対しケタミンを使用した臨床研究 (経口投与以外)

文献	試験デザイン	対象患者	試験方法	結果
6	RCT	強オピオイド耐性 鎮痛補助薬併用あり 平均 BPI 3 以上 がん性疼痛患者 185 名	ケタミン群 (93 名); 持続皮下注ケタミン (100 mg/day or 300 mg/day or 500 mg/day, 3 ~ 5 日間) プラセボ群 (92 名) 効果判定 BPI 平均値 2 以上減少かつレスキュー投与 4 回以下を改善と定義	<u>主要評価項目</u> 両群の疼痛改善に有意差なし <u>副次的評価項目</u> ・研究終了までの最悪の平均疼痛スコアは、プ ラセボ群 6.01, ケタミン群 5.30 ( $p = 0.034$ ) ・プラセボ群と比較しケタミン群で認知障害, 混乱が増加 ・ケタミン群で重大な有害事象; 徐脈性不整 脈 1 名, 心停止 1 名
7	RCT	強オピオイド耐性 NPIS 4 以上 がん性疼痛患者 20 名	モルヒネ・ケタミン併用群 (11 名); 持続静 注モルヒネ+持続静注ケタミン (0.5 or 1 mg/ kg/day) 2 日間 モルヒネ単独群 (9 名); 持続静注モルヒネ 2 日間 持続静注モルヒネ開始投与量 オピオイドナイーブ患者; 1 mg/kg/day 腎機能低下患者・高齢者; 0.25-0.5 mg/kg/ day 経口オピオイド使用患者; 経口投与量の 1/3 量で開始 効果判定 NPIS がベースラインから 30% 以上減少した 場合, 改善と定義	・両群の疼痛改善に有意差なし ・モルヒネ投与量に有意差なし ・副作用に有意差なし
8	RCT クロス オーバー	強オピオイド耐性 鎮痛補助薬なし 神経障害性疼痛を有 するがん性疼痛患者 10 名	1 群; ケタミン 0.25 mg/kg を 30 分かけてポー ラス 2 群; ケタミン 0.5 mg/kg を 30 分かけてポー ラス 3 群; 生理食塩水を 30 分かけてポーラス	・疼痛 NRS (mean $\pm$ SD) 生理食塩水群: 6.5 $\pm$ 0.54 $\rightarrow$ 6.5 $\pm$ 0.6 0.25 mg/kg: 6.6 $\pm$ 0.6 $\rightarrow$ 1.4 $\pm$ 0.6 ( $p < 0.005$ ) 0.5 mg/kg: 5.9 $\pm$ 0.5 $\rightarrow$ 0.2 $\pm$ 0.2 ( $p < 0.005$ ) ・錯乱が生理食塩水と比較し, ケタミンで有 意に増加 (副作用測定スコアの上昇)
48	後向き 研究	強オピオイド耐性 がん性疼痛患者 44 名	持続静注ケタミン (100 mg/day or 300 mg/ day or 500 mg/day, 3 ~ 7 日)+ 持続静注ミダ ゾラム (15 mg/day)	・平均 NPIS (mean $\pm$ SD) 7.8 $\pm$ 1.6 $\rightarrow$ 2.8 $\pm$ 1.3 ( $p < 0.0005$ ) ・NPIS ベースラインが 50% 以下に減少; 24 名 ・モルヒネ投与量に有意差なし
49	前向き 研究	強オピオイド耐性 鎮痛補助薬併用あり VRS 3 以上 がん性疼痛患者 39 名	持続皮下注ケタミン (100 mg/day or 300 mg/ day or 500 mg/day, 3 日間) 痛みの種類ごとに 43 例に細分化 (体性痛; 17 例, 神経障害性疼痛; 23 例, 内臓痛; 3 例) 効果判定 疼痛 VRS 平均値が 50% 以下に減少し, 以下 項目を 1 つ達成した場合, 改善したと定義す る. ・オピオイドの使用量が 50% 以下に減少 ・レスキュー投与回数が 1/2 以下に減少 ・運動機能, 生理機能が改善	・43 例中 29 例が疼痛改善 (体性痛; 15 例, 神経障害性疼痛; 14 例) ・オピオイド使用量が 50% 以下に減量; 17 名 (体性痛; 3 例, 神経障害性疼痛; 14 例) ・意識レベル低下 6 例, 幻覚 3 例, 眠気 2 例, 眩暈 1 例, 注射部位反応 4 例, 血圧上昇 1 例
50	前向き 研究	強オピオイド耐性 鎮痛補助薬併用あり VRS 4 以上 がん性疼痛患者 44 名	持続皮下注ケタミン (100 mg/day or 300 mg/ day or 500 mg/day, 3 日間) 効果判定 疼痛 VRS 平均値が 50% 以下に減少し, 以下項 目を 1 つ達成した場合, 改善したと定義する. ・使用オピオイドの維持量が 50% 以上減少 ・レスキュー回数が 1/2 以下に減少 ・運動機能, 生理機能が改善	・22 名が疼痛改善 (うち 4 名が疼痛 VRS 0) ・オピオイド使用量が 50% 以下に減量; 3 名 (体性痛; 2 名, 神経障害性疼痛; 1 名) ・食欲不振 3 名, 悪心 6 名, 嘔吐 4 名, 錯乱 2 名, 意識レベル低下 10 名, 鮮明な夢・悪夢 2 名, 幻覚 6 名, 不安症状 2 名, 注射部位反応 10 名
51	前向き 研究	強オピオイド耐性 (静注モルヒネ換算; 600 mg/day 以上また はレスキュー投与が 1 日 3 回以上) 安静時疼痛 VAS 6 以 上がん性疼痛患者 12 名	ポーラスケタミン (5 or 10 mg) の後, 持続 静注モルヒネ+持続静注ケタミン (1.5 mg/ kg) 持続静注モルヒネ開始投与量 ケタミン開始前に使用していたモルヒネ 1 日 投与量の 1/2 量	・ポーラスケタミン投与 5 分後, 全員が疼痛 VAS のベースラインが 50% 以下に減少 ・モルヒネ・ケタミン併用移行後, 11 名が疼 痛 VAS のベースラインが 50% 以下の状態 を維持 ・ポーラスケタミンで, 眩暈 5 名, 言語障害 5 名, 現実感消失 12 名, 誘発性眼振 12 名, 記憶障害 2 名 ・ケタミン, モルヒネ併用で, 副作用の訴え なし

表1 つづき

文献	試験デザイン	対象患者	試験方法	結果
52	後向き研究	強オピオイド耐性 (経口モルヒネ換算; 300mg/day以上) 鎮痛補助薬併用あり がん性疼痛患者 70名	持続皮下注ケタミン (100-300mg/day)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・疼痛 NRS (mean); 7.0→4.0に減少 (<math>p &lt; 0.001</math>)</li> <li>・疼痛 NRS のベースラインが 50%以下に減少; 33名</li> <li>・痛みの増悪なしにオピオイドが減量; 48名</li> <li>・傾眠 (32名), 高血圧 (24名), 悪夢 (18名), 注射部位反応 (11名), 錯乱 (10名), 幻覚 (9名), 鮮明な夢 (5名)</li> </ul>
53	後向き研究	強オピオイド耐性 神経障害性疼痛を有 するがん性疼痛患者 46名	持続静注ケタミン (10-50mg/day) ・鎮痛が得られるまで 12-24時間ごとに 25mg/day ずつ増量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・疼痛 NRS (mean <math>\pm</math> SD) 7.3 <math>\pm</math> 2.0 <math>\rightarrow</math> 3.4 <math>\pm</math> 2.3 (<math>p &lt; 0.01</math>)</li> <li>・レスキュー回数 (mean <math>\pm</math> SD) 7.4 <math>\pm</math> 7.2 <math>\rightarrow</math> 3.9 <math>\pm</math> 5.9 (<math>p &lt; 0.01</math>)</li> <li>・300mg/day; 軽度鎮静 3名</li> <li>・400mg/day; 混乱 1名</li> <li>・700mg/day; 悪夢 1名</li> </ul>
54	症例報告	67歳男性, 原発部位不明, 骨転移, 腰仙部痛, 右下肢神経障害性疼痛 経口モルヒネ 5g/day 使用も効果不十分のため, ケタミン 150mg/day 持続皮下注開始		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ケタミン投与後, 痛みが寛解 (疼痛スコア記載なし)</li> <li>・経口モルヒネ投与量が 5g から 200mg に漸減</li> <li>・歩行, 食事などの運動・生理機能改善</li> </ul>
55	症例報告	72歳女性, 乳がん, 腰椎転移, 腰痛 経口メサドン 240mg/day 使用も効果不十分 (疼痛スコア記載なし)のため, 持続静注ケタミン (100mg/day, 2日間) を 1カ月に 1回の 間隔で実施		<ul style="list-style-type: none"> <li>・メサドン投与量が, 240mg/day から 75mg/day に漸減</li> <li>・メサドン減量中は, NRS 2-3 で鎮痛を維持</li> <li>・副作用の報告なし</li> </ul>
56	症例報告	52歳男性, 直腸がん, 仙骨転移, 骨盤転移 腰椎および骨盤の痛み, 右下肢神経障害性疼痛 持続静注モルヒネ 40mg/day 使用も安静時疼痛 NRS 10, 体動時疼痛 NRS 6-9のため, メサドン 15mg/day 持続静注に切り替え, ケタミン (100mg/day, 2日間) 持続静注開始		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ケタミン投与後疼痛改善 (NRS 記載なし)</li> <li>・自立歩行可能となった</li> <li>・副作用の報告なし</li> </ul>
		57歳女性, 胆嚢がん, 肝転移, 腹部痛, 腕動作時の肩の痛み 持続静注モルヒネ 60mg/day 使用も安静時疼痛 NRS 6のため, メサ ドン 12mg/day 持続静注, 口腔粘膜用フェンタニル 600 $\mu$ g に切り替え, ケタミン (100mg/day, 2日間) 持続静注開始		<ul style="list-style-type: none"> <li>・安静時疼痛 NRS 3 に減少</li> <li>・肩の体動時疼痛 NRS 7, 腕の動作が可能となった</li> <li>・ケタミン中止後も鎮痛効果を維持</li> <li>・副作用の報告なし</li> </ul>
57	症例報告	28歳男性, 膵臓神経内分泌腫瘍, 後腹膜リンパ節転移, 腹腔動脈周囲 軟部組織転移, 肝転移, 下腹部痛, 右上腹部痛 1日3回経口メサドン 60mg, ヒドロモルフォンの IV PCA (持続; 100mg/h, レスキュー; 50mg) を使用も疼痛 NRS 10のため, ケタ ミン 25mg をボラス投与後, 持続静注ケタミン (0.3mg-0.40mg/ kg/h, 5h) を実施		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ケタミンボラス後, 疼痛 NRS 3 に減少</li> <li>・持続静注ケタミン終了後, 平均 NRS 3-5 を維持</li> <li>・ヒドロモルフォンの持続投与中止</li> <li>・ヒドロモルフォンボラス 50mg から 3mg に漸減</li> <li>・メサドン 180mg/day から 120mg/day に減量</li> <li>・持続静注ケタミン投与中, せん妄, 軽度の幻覚, 眠気を報告</li> </ul>
58	症例報告	39歳男性, 上顎洞扁平上皮がん, 頭蓋骨浸潤, 頸椎転移, 頭痛 硬膜外モルヒネ 1mg, 持続静注モルヒネ (240mg/h, ボラス 30mg), リドカイン 100mg を併用も, 鎮痛不十分 (疼痛スコア記 載なし)のため, ケタミン 50mg のボラス投与, およびケタミン 100mg の筋注を実施後, 持続静注ケタミン (100mg/h), ミダゾラム (12mg/h) を併用		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ボラスケタミン投与後, 痛みが寛解</li> <li>・フェンタニル 1600<math>\mu</math>g/h パッチを中止</li> <li>・副作用の報告なし</li> </ul>
59	症例報告	45歳女性, 直腸がん, 子宮転移, 膣転移, 会陰部痛, 肛門部痛 モルヒネ 360mg/day 持続静注, 経口メチルプレドニゾロン 4mg, リ ドカイン 500mg/day を併用も, 疼痛 VAS 5-6のため, 緩徐なボ ラスケタミン (50mg/day, 30分) を開始		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ケタミン 50mg/day 開始後, 疼痛 VAS 2-3 に減少</li> <li>・ケタミン 600mg/day に増量後, 疼痛 VAS 0-1 に減少</li> <li>・副作用の報告なし</li> </ul>
60	症例報告	47歳女性, 子宮頸がん, 神経障害性疼痛 経口モルヒネ 1000mg/day, フェンタニルパッチ 200 $\mu$ g/h を併用も, 疼痛 NRS 8-9のため, 内服から持続皮下モルヒネ 820mg/day へ切 り替え, ケタミン 70mg/day とミダゾラム 10mg/day の混合持続皮 下投与開始		<ul style="list-style-type: none"> <li>・モルヒネ 1200mg/day, ケタミン 105mg/day に増量後, 疼痛 NRS 0 に減少</li> <li>・ケタミン 105mg/day に増量後, 眠気を報告</li> </ul>
		34歳男性, 悪性軟部腫瘍, 大腿骨転移, 脊椎転移, 肺転移, 骨折お よび脊髄圧迫による痛み 持続皮下モルヒネ 240mg/day, ジクロフェナク, アミトリプチリン, クロナゼパム (いずれも用法用量記載なし) を併用も, 疼痛 NRS 8-9のため, 持続皮下ケタミン (0.6-0.8mg/kg/day) を実施		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ケタミン開始数時間後, 疼痛 NRS 0 に減少</li> <li>・副作用の報告なし</li> </ul>

表1 つづき

文献 試験デザイン	対象患者	試験方法	結果
61 症例報告	42歳男性, 多形肉腫, 脊椎転移, 肺転移, 肝転移, リンパ系転移, 下肢転移, 全身の体性痛と右下肢の神経障害性疼痛, (疼痛 NRS 10) 髄腔内モルヒネ 0.2mg/h およびヒドロモルフォンの持続静脈注射 1800mg/day の使用で, ミオクロヌスおよびせん妄が生じたため, ケタミン 10mg を初回投与で胸壁ポートから静脈注射し, 続いて 10mg/h で持続静脈注射を実施		・疼痛 NRS 3 に減少 ・ヒドロモルフォンの投与量は 60% 減量し, ミオクロヌスおよびせん妄は軽減 ・副作用の報告なし
62 症例報告	31歳女性, 結腸腺がん, 肝転移, 骨盤転移, 肺転移, 広範囲の骨転移, 骨折による左大腿部痛, 左股関節周辺の神経傷害性疼痛 モルヒネの IV PCA (0.91mg/kg/h, ボーラス 10mg), 1日2回徐放性経口オキシコドン 240mg, 1日4回ガバペンチン 300mg を併用も, 疼痛 VAS 10 のため, 持続静注ケタミン (0.2-0.65mg/kg/h) を実施		・疼痛 VAS 2 に減少 ・モルヒネ 0.09mg/kg/h に減量 ・オキシコドン 1日3回 80mg/day に減量 ・副作用の報告なし
63 症例報告	64歳女性, 原発部位不明腺がん, 仙骨転移, 右肋骨転移, 子宮筋層転移, 子宮内膜転移, 右臀部痛, 腰背部痛, 胸部痛, 右下肢神経障害性疼痛 1日3回速放性経口モルヒネ 90mg, モルヒネ 4mg のボーラス投与, 4時間置きに経口オキシコドン 30mg, 1日3回ガバペンチン 600mg を併用も, 疼痛 NRS 10 のため, 持続皮下ケタミン (0.1mg/kg) を開始		・疼痛 NRS 3 に減少 ・副作用の報告なし
64 症例報告	55歳男性, 前立腺がん, 骨転移, 腰部痛, 臀部痛, 神経障害性疼痛 フェンタニルパッチ 12µg/h, 経口オキシコドン 60mg/day, 経口メサドン 30mg/day, ヒドロモルフォン 5mg の静脈注射を併用も, 疼痛 NRS 9 のため, 持続静注ケタミン (0.1-0.3mg/kg/day, 3日間) を実施		・疼痛 NRS 5 に減少 ・ケタミン投与終了後も疼痛 NRS 4.75 を維持 ・フェンタニル 12µg/h を中止 ・メサドン 25mg/day に減量 ・副作用の報告なし
65 症例シリーズ	98歳女性, 外陰部扁平上皮がん, 直腸転移, 外陰部痛, 会陰部痛, 直腸領域の神経障害性疼痛 トラマドール, ヒドロコドン, アセトアミノフェン, ベンゾカイン外用ゲル, 5%リドカインゲル (いずれも用法用量記載なし) を併用も, 疼痛 NRS 9 のため, ケタミン 10%, クロニジン 0.2mg/mL, ガバペンチン 6mg/mL を含有する配合クリーム剤 (3mL, 8時間ごと) を使用開始 鎮痛効果延長のため, ケタミン 10%, クロニジン 0.2mg/mL, ガバペンチン 6mg/mL, プピバカイン 0.2mg/mL, メサドン 0.2mg/mL を含有する配合クリーム剤 (3mL, 4時間ごと) に変更		・3剤配合クリーム剤の使用後, 疼痛 NRS 0 に減少 ・5剤配合クリーム剤の使用後, 疼痛 NRS 3 未満を維持 ・副作用の報告なし
65 症例シリーズ	69歳男性, 前立腺がん, 左下顎骨転移, 左頬部転移, 左下顎痛, 嚥下痛 経口メサドン 30mg を1日4回, 経口オキシコドン/アセトアミノフェン (10mg/325mg) を4時間あけて1日1-2回, 経口デキサメタゾン 8mg/日を併用も, 嚥下痛により内服困難のため, ケタミン 10%, クロニジン 0.2mg/mL, ガバペンチン 4mg/mL を含有する配合クリーム剤 (1mL, 8時間ごと) を使用開始		・1時間後, 疼痛 NRS 8 から 4 に減少 ・2回目の使用後, 疼痛 NRS 2-3 に減少 ・配合剤の使用期間中, 鎮痛効果を維持 ・副作用の報告なし
65 症例シリーズ	72歳女性, 卵巣がん, 右上肺がん, 尾骨転移, 左腋窩転移, 右上半身および下肢の神経障害性疼痛 1日3回経口メサドン 5mg, 1日3回経口ケタミン 5mg を併用で疼痛管理可能であったが, 左腋窩の掻痒と痛み, 左陰唇痛のため, ケタミン 10%, クロニジン 0.2mg/mL, ガバペンチン 4mg/mL を含有する配合クリーム剤 (1mL, 8時間ごと) を使用開始		・左腋窩の掻痒・痛み; 「軽度~なし」に改善 ・陰唇痛; NRS 10 から 6 に減少

※ BPI; Brief Pain Inventory, NPIS; Numeric Pain Intensity Scale, VAS; Visual Analogue Scale, SF-MPQ; Short-Form McGill Pain Questionnaire, NRS; Numeric Rating Scale, VRS; Verbal Rating Scale.

し, 副次的評価項目の研究終了までの最悪の平均疼痛スコアは, プラセボ群 6.01, ケタミン群 5.30 ( $p = 0.034$ ) と有意であった. 副作用は, 認知障害がプラセボ群 8 名に対しケタミン群で 17 名, 混乱がプラセボ群 9 名に対しケタミン群 13 名であった. 重大な副作用として, 徐脈性不整脈と心停止がケタミン群で各 1 名ずつ報告された. Salas らの RCT<sup>7)</sup> では, モルヒネ投与後も鎮痛効果が不十分ながん性疼痛患者 20 名を対象とした. モルヒネ単独群 9 名 (モルヒネ持続静注) とモルヒネ・ケタミン併用群

11 名 (ケタミン持続静注 0.5 or 1mg/kg/day) を比較したところ, 疼痛スコアが 30% 減少した患者は, 両群間に有意差は認められず (ベースラインから 2 時間後; プラセボ群 22.2%, ケタミン群 36.4%), モルヒネの投与量も有意差は認められなかった. 副作用は, 睡眠や精神症状のスコア評価が行われたが, 両群間に有意差は認められなかった. Mercadante らのクロスオーバー RCT<sup>8)</sup> では, モルヒネ増量後も改善しない神経障害性疼痛を有するがん性疼痛患者 10 名を対象とした. 2 用量 (0.25mg/kg 群, 0.50mg/

表2 がん性疼痛に対し経口ケタミンを使用した臨床研究

文献	試験デザイン	対象患者	試験方法	結果
66	RCT	強オピオイド耐性 鎮痛補助薬併用あり 最悪の疼痛 VAS 4 以上 神経障害性疼痛を有する がん性疼痛患者 214 名	ケタミン群 (107 名); 経口ケタミン (40- 400 mg/day, 16 日間) プラセボ群 (107 名); 経口プラセボ薬  主要評価項目 SF-MPQ が 5 以上減少を継続した期間	・両群の疼痛改善に有意差なし ・副作用に有意差なし
67	RCT 非盲検	オピオイド naive がん性疼痛患者 60 名	経口モルヒネ+経口ケタミン (0.5 mg/kg, 12 時間ごと) 群 (15 名) 経口モルヒネ+ニトログリセリンパッチ (5 mg/day) 群 (15 名) 経口モルヒネ+経口ジピロン (500 mg, 6 時 間ごと) 群 (15 名) 経口モルヒネ単独群 (15 名)  経口モルヒネ開始投与量 最大 80 ~ 90 mg	・疼痛 VAS の平均に有意差なし ・day15, 20, 30 において, モルヒネ単独に 比ベケタミン併用群でモルヒネ 1 日量が有 意に減量 ・副作用件数はモルヒネ単独に比ベケタミン 併用群で有意に減少
9	前向き 研究	強オピオイド耐性 神経障害性疼痛 (NRS 7 以上) を有するがん 性疼痛患者 29 名	持続皮下ケタミン (0.1-0.5 mg/kg/h) から 経口ケタミンへの切り替え ・変換比; 皮下: 経口= 1: 1 ・経口ケタミンは 1 日 3 回分割投与 ・皮下ケタミン投与中, 経口ジアゼパム 5 mg/day 併用	・ケタミン投与前; 疼痛 NRS 7-10 NRS 0; 23 名 → 23 名 (皮下 → 経口) ・経口ケタミンで副作用なし ・オピオイドの使用量に有意差なし
10	前向き 研究	強オピオイド耐性 鎮痛補助薬併用あり 神経障害性疼痛 (NRS 6 以上) を有するがん 性疼痛患者 9 名	経口ケタミン 1 回 0.5 mg/kg を 1 日 3 回投与 効果判定 ・疼痛 NRS 平均値が 3 以上減少した場合 ・疼痛 NRS 平均値が 3 以下になった場合 を改善したと定義	・平均疼痛 NRS (mean ± SD) 7.55 ± 1.13 → 3.55 ± 1.50 (p = 0.0092) ・疼痛 NRS 3 以上減少; 7 名 ・疼痛 NRS 3 以下となった患者; 4 名 ・眠気が有意に上昇 (p = 0.001)
11	前向き 研究	がんおよび抗がん化学 療法に伴う口腔粘膜炎 (Grade 3-4) 舌痛・嚥下痛を有する がん性疼痛患者 30 名	ケタミン含嗽液 20 mg/5 mL 1 日 4 回 30 秒以上含嗽	・疼痛 NRS (中央値) 持続痛 NRS = 6 → 1 時間後; 4, 2 日目; 3, 3 日目; 3 日で有意に減少 嚥下痛 NRS = 9 → 1 時間後; 6, 2 日目; 5, 3 日目; 4 日で有意に減少 ・精神状態の変化; 1 名
13	症例 シリーズ	モルヒネ抵抗性の慢性 疼痛 (VAS 10) を有 するがん性疼痛患者 8 名	経口ケタミン 50 mg を 1 日 3 回内服 経口ケタミン 50 mg (頓服)	・疼痛 VAS 0 に減少; 1 名 ・疼痛 VAS 1-2 に減少; 2 名 ・疼痛 VAS 3-4 に減少; 3 名 ・疼痛 VAS 5 に減少; 1 名 ・副作用; 下痢 1 名, 意識レベル低下 1 名, 嘔吐 1 名
14	症例 報告	53 歳男性, 前立腺がん, 多発骨転移, 腰部痛, 右下肢の骨痛と神経障 害性疼痛 モルヒネを使用も鎮痛不十分 (疼痛スコア記載なし) のため, 持続皮 下ケタミン (用量不明) を行い, 同用量の経口ケタミンへ切り替え		皮下から経口に切り替え後も鎮痛効果は変化 なし
15	症例 報告	57 歳女性, 肺がん, 多発骨転移, 腰仙部痛, 左股関節痛 モルヒネ使用も鎮痛不十分 (疼痛スコア記載なし) のため, 経口ケタ ミン 50-70 mg を 1 日 3 回内服		経口ケタミン 1 回 70 mg に増量後, 痛みが寛 解
65	症例 シリーズ	72 歳女性, 卵巣がん, 右上肺がん, 尾骨転移, 左腋窩転移, 右上半身 および下肢の神経障害性疼痛 1 日 3 回経口メサドン 5 mg 使用も, 突出痛に対し鎮痛不十分のため, 1 日 2 回経口ケタミン 10 mg 内服開始		・経口ケタミン投与後, 痛みが寛解 ・経口ケタミン 30 mg/day で, 悪夢を報告
68	症例 報告	36 歳女性, 乳がん, 骨転移, 肝転移, 肺転移, 胸膜転移, 胸壁転移, 神経障害性疼痛が混在する胸部痛 1 日 2 回徐放性経口オキシコドン 320 mg, ヒドロモルフォンの IV PCA (2 mg/h, ボーラス 1.5 mg), 5% リドカインパッチを併用も疼痛 NRS 7-9 のため, 持続静注ケタミン (0.2-0.4 mg/kg/day) を開始. 退院のため, 1 日 3 回経口ケタミン 75 mg へ切り替え		・経口ケタミン投与後, 疼痛 NRS 4-6 に減 少 ・使用オピオイドの経口モルヒネ換算量が 1657.5 mg/day から 640 mg/day に減少 ・副作用の報告なし
69	症例 報告	38 歳女性, 神経線維腫症 1 型, グロムス腫瘍, 両手および右足先の 神経障害性疼痛 持続静注ケタミン使用も痛みが再燃し, 1 日 3 回経口メサドン 10 mg, プピバカイン神経ブロック併用も, 左手 NRS 7.5, 右手 NRS 4.5, 右 足先 NRS 5 のため, 1 日 3 回経口ケタミン 10 mg 内服開始		・経口ケタミン投与後疼痛 NRS 0 に減少 ・経口ケタミン使用中にパニック発作を報告

表2 つづき

文献	試験デザイン	対象患者	試験方法	結果
70	症例報告	4歳男児, 後腹膜悪性間葉腫瘍, 脊柱管転移, 肝転移, 腹部痛 3時間ごとに経口モルヒネ 2mg, 経口パラセタモール 15mg 使用も, 疼痛 VAS 8-9のため, 経口ケタミン 30mg/day 内服開始		・疼痛 VAS 8-9 から 0-1 に減少 ・モルヒネ 1日量が, 16mg/day から 6mg/day に減少 ・副作用報告なし

kg 群) の静注ケタミンおよび生理食塩水 (プラセボ群) を別々の期間に投与し, 効果を比較した. 平均疼痛 NRS (Numerical rating scale) は, プラセボ群において 6.5 から 6.5 と差がなかったが, ケタミン 0.25 mg/kg 群で 6.6 から 1.4 と有意に減少し, ケタミン 0.5 mg/kg 群で 5.9 から 0.2 に有意に減少した. 副作用はスコア評価され, 眠気および錯乱の平均スコアがプラセボ群に比べ, ケタミン群で有意に増加した. また, Mercadante らの後向き観察研究<sup>48)</sup> では, 強オピオイド耐性のがん性疼痛患者 44 名 (ケタミン 100 mg/day + ミダゾラム 15 mg/day の混合持続静注) を対象とした. 患者の平均疼痛スコアは, 7.8 から 2.8 に有意に減少し, 疼痛スコアが減少した患者は 34 名であった. オピオイド使用量は, ケタミン投与前と同等であった. 副作用は全患者において, 軽度あるいは症状がないまま治療を終了した.

Jackson らの前向き観察研究<sup>49)</sup> では, 強オピオイドに抗うつ薬あるいは抗不整脈薬などの鎮痛補助薬を併用しても改善しないがん性疼痛患者 39 名 (100 mg/day ケタミン持続皮下注) を対象とした. 疼痛 VRS (Verbal rating scale) が 50% 以下に減少した症例は, 体性痛 15 例および神経障害性疼痛 14 例であった. また, オピオイド使用量が 50% 以下に減量した患者は 17 例 (体性痛 3 例, 神経障害性疼痛 14 例) であった. 副作用は, 意識レベルの低下 (6 例), 幻覚 (3 例), 眠気 (2 例) のほか, 注射部位反応 (4 例) や血圧上昇 (1 例) であった. Jackson らの別の前向き観察研究<sup>50)</sup> では, 強オピオイドにステロイド剤や NSAID を併用しても改善しないがん性疼痛患者 44 名 (100 mg/day ケタミン持続皮下注) を対象とした. 疼痛 VRS が 50% 以下に減少した患者は 22 名であった. また, オピオイド使用量が 50% 以下に減量した患者は 3 名 (体性痛 2 名, 神経障害性疼痛 1 名) であった. 副作用は, 消化器症状 (食欲不振 3 名, 悪心 6 名, 嘔吐 4 名) や, 精神症状 (錯乱 2 名, 意識レベル低下 10 名, 鮮明な夢あるいは悪夢 2 名, 幻覚 6 名, 不安症状 2 名) のほか, 注射部位反応 (10 名) であった. Lossignol による前向き観察研究<sup>51)</sup> では, 強オピオイドで鎮痛不十分ながん性疼痛患者 12 名を対象とした. ケタミンのボラス投与後, 患者全員において疼痛 VAS が 50% 以下に減少した. モルヒネおよびケタミンの持続点滴に移行後は, 疼痛 VAS の 50% 以下の状態を維持した患者は 11 名であった. 副作用は, ケタミンのボラス投与後において眩暈 (5 名), 言

語障害 (5 名), 現実感の消失 (12 名), 眼振 (12 名), 記憶障害 (2 名) が報告された. しかし, ケタミンの持続点滴へ切り替え後の副作用は報告されなかった. Cheung らによる後向き観察研究<sup>52)</sup> では, 強オピオイドおよび鎮痛補助薬を併用しても改善しないがん性疼痛患者 70 名 (ケタミン 100 mg/day 持続皮下注で開始し, 最大 300 mg/day) を対象とした. 平均疼痛 NRS は 7.0 から 4.0 に有意に減少した. 疼痛 NRS が 50% 以下に減少した患者は 33 名であった. また, ケタミン併用により痛みの増悪なしにオピオイドを減量した患者は 48 名であった. 副作用は, 傾眠 (32 名), 高血圧 (24 名), 悪夢 (18 名), 注射部位反応 (11 名), 錯乱 (10 名), 幻覚 (9 名), 鮮明な夢 (5 名) であった. 岡本らによる後向き観察研究<sup>53)</sup> では, 強オピオイドで緩和されない神経障害性疼痛を有するがん性疼痛患者 46 名 (ケタミン持続静注 10 ~ 50 mg/day で開始) を対象とした. 平均疼痛 NRS は 7.3 から 2.3 に有意に減少し, レスキュー投与の平均回数は 7.4 回から 3.9 回に有意に減少した. 副作用は, 300 mg/day で軽度の鎮静 (3 名), 400 mg/day で混乱 (1 名), 700 mg/day で悪夢 (1 名) が報告された. 症例報告および症例シリーズは, Mercadante らによる 3 件<sup>54-56)</sup>, Julie ら<sup>57)</sup>, Clark ら<sup>58)</sup>, 垂水ら<sup>59)</sup>, Aleksandra ら<sup>60)</sup>, Winegarden ら<sup>61)</sup>, Wen ら<sup>62)</sup>, Camille ら<sup>63)</sup>, Sapan ら<sup>64)</sup>, および Jennifer ら<sup>65)</sup> が報告され, いずれもケタミン投与後, 疼痛は改善している (表 1 参照).

次に, 経口ケタミン (RCT 2 件, 前向き試験 3 件, 症例シリーズ 2 件, 症例報告 5 件) について, 以下に示す (表 2).

Fallon らの RCT<sup>66)</sup> では, 神経障害性疼痛を有するがん性疼痛患者 214 名 (経口ケタミン群 107 名; ケタミン 40 mg/day で開始, 最大 400 mg/day, プラセボ群 107 名) を対象とした. 投与 4 日目および 16 日目の痛みの改善に差は認められなかった. 副作用は, 認知障害, 眩暈, 倦怠感, 悪心, および傾眠が記録され, 経口ケタミン群計 8 名, プラセボ群計 10 名と有意差はなかった. Lauretti らの非盲検 RCT<sup>67)</sup> では, ترامドールや NSAID で改善しないがん性疼痛患者 60 名を対象に, 全 4 群 (経口モルヒネ単独群; 15 名, 経口ケタミン 1.0 mg/kg/day 併用群; 15 名, ニトログリセリンパッチ 5 mg/day 併用群; 15 名, 経口ジピロン 2000 mg/day 併用群; 15 名) を比較した. 治療開始 30 日後の平均疼痛スコアは, すべての群におい

て有意差は認められなかった。経口モルヒネ平均1日量は、15日目において経口モルヒネ単独群で120mg/day、経口ケタミン併用群で80mg/dayと有意に減少した。副作用発現数は、経口モルヒネ単独群47件に対し、経口ケタミン併用群23件と有意に減少した。

Benítez-Rosarioらの前向き観察研究<sup>9)</sup>では、強オピオイドで疼痛NRS 7以上の神経障害性疼痛を有するがん性疼痛患者29名（神経障害性12名、侵害受容性との混合16名、虚血性神経障害1名）を対象とした。ケタミン0.1mg/kg/h持続皮下注を開始し、用量決定後、1:1で経口ケタミンへ切り替えた。切り替え後、疼痛NRSが変化せず鎮痛コントロール良好の患者は27名であった。また、皮下ケタミン投与時に中等度の副作用（酩酊感3名、傾眠1名、幻覚1名）が報告されたが、経口ケタミンの投与では報告されなかった。Kannanらの前向き観察研究<sup>10)</sup>では、モルヒネにアミトリプチリンあるいはバルプロ酸ナトリウムを併用しても疼痛NRS 6以上であり、神経障害性疼痛を有するがん性疼痛患者9名を対象とした。経口ケタミン1.5mg/kg/dayを開始し、投与後の平均疼痛NRSは、7.55から3.55に有意に減少した。副作用は、眠気が有意に上昇した患者8名、非現実感を報告した患者1名であった。Alexandraらの前向き観察研究<sup>11)</sup>は、がんおよびがん化学療法に伴う口腔粘膜炎を生じた患者30名を対象とした。1日4回ケタミン含嗽液20mg/5mLを用いたうがいを開始したところ、1時間後、安静時疼痛NRSの中央値は4に有意に減少し、2日目および3日目は3に減少した。睡眠スコアは、中央値は5から6に有意に改善した。精神症状により1名が研究から脱落した。症例報告および症例シリーズは、石崎ら<sup>13)</sup>、藤富ら<sup>14)</sup>、竹中ら<sup>15)</sup>、Jenniferら<sup>65)</sup>、Aminら<sup>68)</sup>、Eliezerら<sup>69)</sup>、Fatihら<sup>70)</sup>が報告され、いずれもケタミン投与後、疼痛は改善している（表2参照）。

## 考 察

ケタミンの静注・皮下注の臨床試験において、がん性疼痛患者を対象としたHardy Jら<sup>6)</sup>とSalas Sら<sup>7)</sup>のRCTでは、疼痛改善に有意差がなかったが、Hardy Jら<sup>6)</sup>のRCTで副次的評価項目である最悪の平均疼痛スコアは有意に低下した。また、Mercadante Sら<sup>8)</sup>の全対象患者が神経障害性疼痛を有するRCTクロスオーバー試験では、疼痛改善に有意差が認められた。さらに、神経障害性疼痛を対象としたすべての観察研究においても有意な疼痛改善を示している。これらのことから、疼痛の種類によりケタミンの効果が左右する可能性が考えられる。また、すべての観察研究においてオピオイドを併用しているため、ケタミンの効果にオピオイドの併用が影響している可能性も考えられた。経口ケタミンに関しては、Fallon MTら<sup>66)</sup>と

Lauretti GRら<sup>67)</sup>のRCTにおいて疼痛改善に有意差がなかったが、Lauretti GRら<sup>67)</sup>のRCTではモルヒネ量が有意に減少した。また、すべての観察研究および症例報告において、疼痛が改善していることから、経口ケタミンが疼痛を抑制していると考えられた。ケタミン持続投与量に関しては、ほとんどの研究で100～500mg/dayを使用しているが、Salas Sら<sup>7)</sup>のRCTは、0.5 or 1.0mg/kg/dayと低用量であり、鎮痛効果に有意差を示さなかった原因かもしれない。ケタミンの副作用に関して、眠気や意識レベルの低下といった麻酔薬としての症状のほか、幻覚や悪夢などの精神的な副作用が報告された。Hardy Jら<sup>6)</sup>のRCTにおいて、重大な副作用には不整脈や心停止も報告されたが、185名中それぞれ1名であり、因果関係は不明である。ケタミン投与量から考えると、重大な副作用が発現した要因として、ケタミン持続投与で500mg/dayまで増量している可能性が考えられる。また、低用量のSalas Sら<sup>7)</sup>のRCTでは、副作用に差を認めていない。さらにLossignol DAら<sup>51)</sup>の観察研究では、ケタミン持続投与で1.5mg/kg/day（体重60kgで90mg/day）と比較的低用量であり、持続投与時には副作用を認めていない。これらのことから、ケタミン持続投与量として、100mg/day程度に設定することが妥当かもしれない。一方で、ケタミン使用により血圧が上昇した報告<sup>52)</sup>も見受けられることから、循環器系へ影響する可能性も考えられた。また、Mitchellらの報告<sup>71)</sup>では、臨床でケタミンを3週間以上使用後に突然中止した結果、全身の痛覚過敏およびアロディニアを呈したことから、疼痛管理においては漸減する必要があると考えられた。

本邦のがん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2020年版においては、条件付きでケタミンの併用を推奨している。また、ESMOでは、がん性疼痛に有効なサブグループが存在する可能性があるとし、現段階ではエビデンス不足と記載している。Hardy JRら<sup>72)</sup>は、現状のがん性疼痛に対するケタミンの使用について、ケタミン使用根拠が、医師の経験や、小規模の患者で行われたエビデンスレベルが十分ではない臨床研究であることを指摘している。このことから、がん性疼痛におけるケタミンはより多くの臨床研究によって効果を検証する必要があると考えられた。

今回、がん性疼痛に対するケタミンの効果および副作用について文献調査から考察した。現段階で抽出可能な臨床研究の結果からは、がん性疼痛におけるケタミンの有効性を明確に示すことは困難であるが、ケタミンはがん性疼痛に対して無効とはいえない。ケタミンは古くからがん性疼痛治療に対しても使用されており、経験的な有効性は確認されているものの、明確なエビデンスがない。オピオイドとの併用や疼痛の種類によってもケタミンの鎮痛効果が変わる可能性もあることから、今後、詳細な臨床研究を行

う必要があるが、本邦においては適応外使用になるため、使用する際は、各施設での適応外申請を行うとともに綿密なモニタリングが必要と考えられる。

利益相反：報告すべき利益相反はない。

## 文 献

- Johnstone M, Evans V, and Baigel S. Sernyl (CI-395) in clinical anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 1959; 31: 433-439.
- Mion G and Villeveille T. Ketamine pharmacology: An update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS Neurosci. Ther.* 2013; 19: 370-380.
- Kohrs R and Durieux ME. Ketamine teaching an old drug new tricks. *Anesth. Analg.* 1998; 87: 1186-1193.
- Kang C, Cho AR, Kim KH, et al. Effects of intraoperative low-dose ketamine on persistent postsurgical pain after breast cancer surgery: A prospective, randomized, controlled, double-blind study. *Pain Physician* 2020; 23: 37-47.
- Tagami K, Matsuoka H, Ariyoshi K, et al. The current clinical use of adjuvant analgesics for refractory cancer pain in Japan: A nationwide cross-sectional survey. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2020; 50:1434-1441.
- Hardy J, Quinn S, Fazekas B, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 3611-3617.
- Salas S, Frasca M, Planchet-Barraud B, et al. Ketamine analgesic effect by continuous intravenous infusion in refractory cancer pain: Considerations about the clinical research in palliative care. *J. Palliat. Med.* 2012; 15: 287-293.
- Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, et al. Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: A randomized, controlled, double-blind, crossover, double-dose study. *J. Pain Symptom Manage.* 2000; 20: 246-252.
- Benítez-Rosario MA, Salinas-Martín A, González-Guillermo T, et al. A strategy for conversion from subcutaneous to oral ketamine in cancer pain patients: Effect of a 1:1 ratio. *J. Pain Symptom Manage.* 2011; 41: 1098-1105.
- Kannan TR, Saxena A, Bhatnagar S, et al. Oral ketamine as an adjuvant to oral morphine for neuropathic pain in cancer patients. *J. Pain Symptom Manage.* 2002; 23: 60-65.
- Shillingburg A, Kanate AS, Hamadani M, et al. Treatment of severe mucositis pain with oral ketamine mouthwash. *Support. Care Cancer* 2017; 25: 2215-2219.
- 柳原良次, 大谷道輝, 松元美香, 他. 神経障害性疼痛の緩和を目的とした院内製剤ケタミン錠の調製と患者への適用. *薬誌* 1999; 119: 980-987.
- 石崎淳朗, Kim Soo, 原田陽一郎, 他. 癌性疼痛に対する経口ケタミンの有用性. *臨麻* 1998; 22: 83-84.
- 藤富 豊, 一万田正彦, 佐藤 俊, 他. 経口ケタミンで疼痛管理しえた前立腺癌転移症例. *日臨外医会誌* 2004; 65: 555.
- 竹中元康, 塚原郁夫, 土肥修司, 他. 転移性骨腫瘍の疼痛に対して経口ケタミンが有効であった1症例. *麻酔* 1999; 48: 1048-1049.
- 日本緩和医療学会. *がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン* 2020年版.
- Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, et al. Episodic (breakthrough) pain consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliat. *Care Cancer* 2002; 94: 832-839.
- Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: Evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012; 13: e58-68.
- Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann. Oncol.* 2018; 29: 166-191.
- Sunder RA, Toshniwal G, and Dureja GP. Ketamine as an adjuvant in sympathetic blocks for management of central sensitization following peripheral nerve injury. *J. Brachial Plex. Peripher. Nerve Inj.* 2008; 3: 22.
- Dahan A, van Velzen M, and Niesters M. Ketamine for neuropathic pain: A tiger that won't bite? *Br. J. Anaesth.* 2020; 125: e275-276.
- Tajerian M, Leu D, Huang TT, et al. Differential efficacy of ketamine in the acute versus chronic stages of complex regional pain syndrome in mice. *Anesthesiology* 2015; 123: 1435-1447.
- Shaffer CL, Dutra JK, Tseng WC, et al. Pharmacological evaluation of clinically relevant concentrations of (2R, 6R)-hydroxynorketamine. *Neuropharmacology* 2019; 15: 153: 73-81.
- Yokoyama R, Higuchi M, Tanabe W, et al. (S)-norketamine and (2S, 6S)-hydroxynorketamine exert potent antidepressant-like effects in a chronic corticosterone-induced mouse model of depression. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2020; 191: 172876.
- Yang C, Yang J, Luo A, et al. Molecular and cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine enantiomers and its metabolites. *Transl. Psychiatry* 2019; 9: 280.
- Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant action of ketamine metabolism. *Nature* 2016; 533: 481-486.
- Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, et al. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: Insights into therapeutic mechanisms. *Pharmacol. Rev.* 2018; 70: 621-660.
- Gupta A, Devi LA, and Gomes I. Potentiation of  $\mu$ -opioid receptor-mediated signaling by ketamine. *J. Neurochem.* 2011; 119: 294-302.
- Hirota K, Okawa H, Appadu BL, et al. Stereoselective of ketamine with recombinant  $\mu$ ,  $\kappa$ , and  $\delta$  opioid receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *Anesthesiology* 1999; 90: 174-182.
- Williams NR, Heifets BD, Bentzley BS, et al. Attenuation of antidepressant and antisuicidal effects of ketamine by opioid receptor antagonism. *Mol. Psychiatry* 2019; 24: 1779-1786.
- Durieux ME. Inhibition by ketamine of muscarinic acetylcholine receptor function. *Anesth. Analg.* 1995; 81: 57-62.
- Nishitani N, Nagayasu K, Asaoka N, et al. Raphe AMPA receptors and nicotinic acetylcholine receptors mediate ketamine-induced serotonin release in the rat prefrontal cortex. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014; 17: 1321-1326.
- Kim SH, Price MT, Olney JW, et al. Excessive cerebrocortical release of acetylcholine induced by NMDA antagonists is reduced by GABAergic and  $\alpha$ 2-adrenergic agonists. *Mol. Psychiatry* 1999; 4: 344-352.
- Schmidt CJ and Taylor VL. Release of [ $^3$ H] norepinephrine from rat hippocampal slices by *N*-methyl-D-aspartate: comparison of the inhibitory effects of  $Mg^{2+}$  and MK-801. *Eur. J. Pharmacol.* 1988; 156: 111-120.

- 35) Lorrain DS, Schaffhauser H, Campbell UC, et al. Group II mGlu receptor activation suppresses norepinephrine release in the ventral hippocampus and locomotor responses to acute ketamine challenge. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1622-1632.
- 36) Swanson CJ and Schoepp DD. A role for noradrenergic transmission in the actions of phencyclidine and the anti-psychotic and antistress effects of mGlu2/3 receptor agonists. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2003; 1003: 309-317.
- 37) Amargós-Bosch M, López-Gil X, Artigas F, et al. Clozapine and olanzapine, but not haloperidol, suppress serotonin efflux in the medial prefrontal cortex elicited by phencyclidine and ketamine. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2006; 9: 565-573.
- 38) Yamanaka H, Yokoyama C, Mizuma H, et al. A possible mechanism of the nucleus accumbens and ventral pallidum 5-HT1B receptors underlying the antidepressant action of ketamine: A PET study with macaques. *Transl. Psychiatry* 2014; 4: e342.
- 39) Seeman P, Ko F, and Tallerico T. Dopamine receptor contribution to the action of PCP, LSD and ketamine psychotomimetics. *Mol. Psychiatry* 2005; 10: 877-883.
- 40) Lorrain DS, Baccei CS, Bristow LJ, et al. Effects of ketamine and *N*-methyl-D-aspartate on glutamate and dopamine release in the rat prefrontal cortex: Modulation by a group II selective metabotropic glutamate receptor agonist LY379268. *Neuroscience* 2003; 117: 697-706.
- 41) Grant IS, Nimmo WS, and Clements JA. Pharmacokinetics and analgesic effects of i.m. and oral ketamine. *Br. J. Anaesth.* 1981; 53: 805-810.
- 42) Hornik CP, Gonzalez D, van den Anker J, et al. Population pharmacokinetics of intramuscular and intravenous ketamine in children. *J. Clin. Pharmacol.* 2018; 58: 1092-1104.
- 43) Yanagihara Y, Ohtani M, Kariya S, et al. Plasma concentration profiles of ketamine and norketamine after administration of various ketamine preparations to healthy Japanese volunteers. *Biopharm. Drug Dispos.* 2003; 24: 37-43.
- 44) Jonkman K, Duma A, Olofsen E, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of inhaled esketamine in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2017; 127: 675-683.
- 45) Clements JA, Nimmo WS, and Grant IS. Bioavailability, pharmacokinetics, and analgesic activity of ketamine in humans. *J. Pharm. Sci.* 1982; 71: 539-542.
- 46) Turfus SC, Parkin MC, Cowan DA, et al. Use of human microsomes and deuterated substrates: An alternative approach for the identification of novel metabolites of ketamine by mass spectrometry. *Drug Metab. Dispos.* 2009; 37: 1769-1778.
- 47) Desta Z, Moaddel R, Ogburn ET, et al. Stereoselective and regiospecific hydroxylation of ketamine and norketamine. *Xenobiotica* 2012; 42: 1076-1087.
- 48) Mercadante S, Caruselli A, and Casuccio A. The use of ketamine in a palliative-supportive care unit: A retrospective analysis. *Ann. Palliat. Med.* 2018; 7: 205-210.
- 49) Jackson K, Ashby M, Martin P, et al. "Burst" ketamine for refractory cancer pain: An open-label audit of 39 patients. *J. Pain Symptom Manage.* 2001; 22: 834-842.
- 50) Jackson K, Ashby M, Howell D, et al. The effectiveness and adverse effects profile of "burst" ketamine in refractory cancer pain: The VCOG PM 1-00 study. *J. Palliat. Care* 2010; 26: 176-183.
- 51) Lossignol DA, Obiols-Portis M, and Body JJ. Successful use of ketamine for intractable cancer pain. *Support. Care Cancer* 2005; 13: 188-193.
- 52) Cheung KWA, Chan PC, and Lo SH. The use of ketamine in the management of refractory cancer pain in a palliative care unit. *Ann. Palliat. Med.* 2020; 9: 4478-4489.
- 53) Okamoto Y, Tsuneto S, Tanimukai H, et al. Can gradual dose titration of ketamine for management of neuropathic pain prevent psychotomimetic effects in patients with advanced cancer? *Am. J. Hosp. Palliat. Care* 2013; 30: 450-454.
- 54) Mercadante S, Lodi F, Sapio M, et al. Long-term ketamine subcutaneous continuous infusion in neuropathic cancer pain. *J. Pain Symptom Manage.* 1995; 10: 564-568.
- 55) Mercadante S, Villari P, and Ferrera P. Burst ketamine to reverse opioid tolerance in cancer pain. *J. Pain Symptom Manage.* 2003; 25: 302-305.
- 56) Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al. Opioid switching and burst ketamine to improve the opioid response in patients with movement-related pain due to bone metastases. *Clin. J. Pain* 2009; 25: 648-649.
- 57) Waldfogel JM, Nesbit S, Cohen SP, et al. Successful treatment of opioid-refractory cancer pain with short-course, low-dose ketamine. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* 2016; 30: 294-297.
- 58) Clark JL and Kalan GE. Effective treatment of severe cancer pain of the head using low-dose ketamine in an opioid-tolerant patient. *J. Pain Symptom Manage.* 1995; 10: 310-314.
- 59) Tarumi Y, Watanabe S, Bruera E, et al. High-dose ketamine in the management of cancer-related neuropathic pain. *J. Pain Symptom Manage.* 2000; 19: 405-407.
- 60) Kotlińska-Lemieszek A and Luczak J. Subanesthetic ketamine: An essential adjuvant for intractable cancer pain. *J. Pain Symptom Manage.* 2004; 28: 100-102.
- 61) Winegarden J, Carr DB, and Bradshaw YS. Intravenous ketamine for rapid opioid dose reduction, reversal of opioid-induced neurotoxicity, and pain control in terminal care: Case report and literature review. *Pain Med.* 2016; 17: 644-649.
- 62) Chung WJ and Pharo GH. Successful use of ketamine infusion in the treatment of intractable cancer pain in an outpatient. *J. Pain Symptom Manage.* 2007; 33: 2-5.
- 63) Brockett-Walker C. The use of ketamine as an adjunct to treating opioid refractory cancer-related pain in the emergency department. *Adv. Emerg. Nurs. J.* 2019; 41: 101-106.
- 64) Patel S, Tatachar V, Singh AB, et al. Low-dose ketamine as an adjuvant for pain control in a cancer patient: A case report. *Ann. Palliat. Med.* 2021; 10: 8328-8333.
- 65) Winegarden JA, Carr DB, and Bradshaw YS. Topical ketamine with other adjuvants: Underutilized for refractory cancer pain? A case series and suggested revision of the world health organization stepladder for cancer pain. *J. Palliat. Med.* 2020; 23: 1167-1171.
- 66) Fallon MT, Wilcock A, Kelly CA, et al. Oral ketamine vs placebo in patients with cancer-related neuropathic pain: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018; 4: 870-872.
- 67) Lauretti GR, Lima IC, Reis MP, et al. Oral ketamine and transdermal nitroglycerin as analgesic adjuvants to oral morphine therapy for cancer pain management. *Anesthesiology* 1999; 90: 1528-1533.
- 68) Amin P, Roeland E, and Atayee R. Case report: Efficacy and tolerability of ketamine in opioid-refractory cancer pain. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* 2014; 28: 233-242.
- 69) Soto E, Stewart DR, Mannes AJ, et al. Oral ketamine in the palliative care setting: A review of the literature and case report of a patient with neurofibromatosis type 1 and

- glomus tumor-associated complex regional pain syndrome. *Am. J. Hosp. Palliat. Care* 2012; 29: 308-317.
- 70) Ugur F, Gulcu N, and Boyaci A. Oral ketamine for pain relief in a child with abdominal malignancy. *Pain Med.* 2009; 10: 120-121.
- 71) Mitchell AC. Generalized hyperalgesia and allodynia following abrupt cessation of subcutaneous ketamine infusion. *Palliat. Med.* 1999; 13: 427-428.
- 72) Hardy JR, Spruyt O, Quinn SJ, et al. Implementing practice change in chronic cancer pain management: Clinician response to a phase III study of ketamine. *Intern. Med. J.* 2014; 44: 586-591.

## Efficacy and Tolerability of Ketamine in Patients with Cancer Pain

Makoto KOBAYASHI,<sup>\*1</sup> Hidetoshi ISHII,<sup>\*2</sup> and Hideya KOKUBUN<sup>\*1</sup>

<sup>\*1</sup> Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences,  
1432-1, Horinouchi, Hachioji, Tokyo 192-0392, Japan

<sup>\*2</sup> Kitasato University Medical Center  
6-100, Arai, Kitamoto, Saitama 364-8501, Japan

**Abstract:** Ketamine has been used as an anesthetic for several decades, and, in Japan, it is indicated as an anesthetic by injection alone. However, conventionally, ketamine has been used clinically as a therapeutic agent for cancer pain, and there are many cases in which it exhibits a good analgesic effect. Randomized controlled trials with ketamine and placebo have been conducted in recent years; however, no significant difference in analgesic effect was obtained. Furthermore, because it is a narcotic drug, currently ketamine is rarely used for cancer pain treatment. Therefore, in this study, we comprehensively extracted clinical research papers targeting patients with cancer pain and examined the effects and side effects reported in the literature.

**Key words:** cancer pain, ketamine, opioid