口腔領域の末期癌患者の疼痛に対するケタミン 微量持続点滴静注について

吉田 勇夫・臼井 誠・松矢 篤三
浦出 雅裕・五十嵐智一・栗本 拓哉
西村 恵司*・森本 剛・宮崎 正

Micro-drip infusion of ketamine for the management of the pain in the oral cancer patients of terminal stage

Isao YOSHIDA・Makoto USUI・Tokuzo MATSUYA
Masahiro URADE・Tomokazu IGARASHI・Takuya KURIMOTO
Keiji NISHIMURA*・Tsuyoshi MORIMOTO・Tadashi MIYAZAKI

Abstract: Three terminal-stage oral cancer patients received intravenous micro-drip administration of ketamine (Ketalar®) for pain management.

A combination of diazepam with ketamine was administered to the patients to prevent the side effects of ketamine such as hallucination, excitation and dementia, and analgesic and sedative effects were observed.

Two patients safely received long-term administration of ketamine, however ketamine was stopped in one patient because of side effects.

This approach suggests that combination use of ketamine and diazepam is useful for the relief of cancer pain.

Key words: micro-drip infusion of ketamine, cancer pain, terminal-stage cancer patients

緒 言

癌に対する研究・治療の進歩にもかかわらず、癌による死亡は、わが国の死因の第1位を占めている。

治療を終えた患者ですら、再発や転移に対する不安は常に残る。ましてや、末期癌患者においては、癌による疼痛や死に対する恐怖などで、そのいらだちは、筆舌につくし難い。さらにそのことは、患者の親族や医療従事

者へも大きな問題を投げかけている。

顎口腔領域における末期癌患者においては、腫瘍の進展に伴い、顔貌の変形あるいは経口摂取の困難さなど大きな障害を認める。加えて、気道確保のため気管切開も必要となり、行動および会話などの制限も伴い、苦痛は計り知れない。

末期癌患者の疼痛に対するアプローチは、ペインクリニック¹⁾やホスピス²⁾など、近年積極的に行われるようになってきてはいるが、除痛法として完全なものはない。

今回、われわれは、末期癌患者の疼痛に対し、解離性静脈麻酔薬であるケタミン（商品名ケタラル、三共）の微量持続点滴静注を用い、その有用性について検討したので報告する。

対象および投与方法（表）

(1) 対 象

当科に入院した顎口腔領域の末期癌患者のうち3名を

大阪大学歯学部口腔外科学第1講座

（主任：宮崎 正教授）

* 大阪通信病院歯科

（主任：待田順治院長）

The First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Osaka University Faculty of Dentistry (Chief: Prof. Tadashi Miyazaki)

* Department of Dentistry, Osaka Teishin Hospital (Chief: Dr. Junji Machida)

受付日：昭和59年11月26日

表 対象および投与方法

症 例	年 齢	性 別	初診時診断名	ケタミンおよびジアゼパムの 1日使用量	使用期間
(1) ■■■■	55歳	男性	舌 癌 (扁平上皮癌) T ₃ N ₀ M ₀ Stage Ⅲ	ケタミン 600~2,400 mg ジアゼパム 20 mg (ジアゼパムは、経管および筋 注にて投与)	36日
(2) ■■■■	60歳	女性	上顎洞癌(右) (腺様嚢胞癌)	ケタミン 800~1,200 mg ジアゼパム 20~40 mg	11日
(3) ■■■■	51歳	男性	舌 癌 (扁平上皮癌) T ₄ N ₃ M ₀ Stage Ⅳ	ケタミン 600~1,800 mg ジアゼパム 30~40 mg	89日

投与対象とした。

病理組織学的には、扁平上皮癌が2名、腺様嚢胞癌が1名であった。

3名のうち2名は、一次治療を行った後、再発または転移をきたした症例であり、1名は、初診時に外科的療法困難と判断された症例であった。

(2) 投与方法

末梢静脈より静脈路を確保し、通常の補液に相当量のケタミンを混入し微量持続点滴静注を行った。

その際、ケタミンの副作用である幻覚・興奮・錯乱などの精神症状の発現を抑えるために、適宜、輸液に混入あるいは経管などにてジアゼパムを投与した。

症 例

症例1: ■■■■ 55歳 男性。昭和55年7月■■■日初診。診断名、舌癌、T₃N₀M₀ Stage Ⅲ (1978年 UICC 分類に従う)。

昭和55年8月■■■日より8月■■■日にかけて、放射線療法(外部照射 ⁶⁰Co 3,000 rad)、さらに9月■■■日より9月■■■日にかけて、放射線療法(組織内照射 Ir hairpin 6,500 rad)施行するも、照射中より左側頸部に転移を認め、左側全頸部郭清術を施行した。その後、原病巣に再発を認め、昭和56年1月■■■日、気管切開術・舌切除術・下顎骨部分切除術を施行したが、頸部への腫瘍の直接浸潤を認め化学療法を行ったが奏効せず、除痛を主体とした療法に変更した。

昭和56年6月より、ペンタゾシン筋注・ジアゼパム経管投与を行っていたが、腫瘍の増大に伴い疼痛も増大し、7月初旬より、モルヒネ経管投与さらには筋注を併用したが、7月下旬より、不眠を強く訴えたため、眠前にドロペリドール点滴静注を試みた。しかし、効果が認められず、昭和56年8月■■■日より、夜間のみ、ケタミン微量点滴静注を行った。輸液量 200 ml に、ケタミン150

mg、アトロピン 0.5 mg を混入し、入眠するまで全開で滴下し、入眠後、マイクロドロップ 18 滴/分にて維持した。ジアゼパムは眠前に 5 mg 経管にて投与した。点滴中は、傾眠状態にあり疼痛の訴えもなかった。しかし、点滴終了後、覚醒したあともしばらくは不快であったとの訴えがあり、8月■■■日、一時中止した。

ケタミン使用期間中、傾眠状態となった際血圧の軽度上昇を認めたが問題となるものではなかった。

なお、アトロピンに関しては、ケタミン使用以前より迷走神経緊張亢進を認めており、症状発現予防のために使用した。

ケタミン使用中後、モルヒネ筋注の増量・ペンタゾシン筋注・ジアゼパム経管投与にて鎮痛を図っていたが、疼痛および不安の増大のため再び不眠を強く訴え、10月■■■日よりケタミン微量持続点滴静注を終日投与として再開した。当初、ケタミンは1日量 600 mg にて開始、ジアゼパムは1日 15 mg 経管投与および眠前 5 mg 筋注にて投与した。

開始後しばらくは、鎮痛・鎮静効果を認めていたが、経過とともにケタミン初期使用量では意識が明瞭となり疼痛に対する訴えも強くなったため、効果を維持するためケタミンの増量(1日量最高 2,400 mg)および鎮痛薬の併用を必要とした。しかし、11月中旬より、胃管抜去やその他の不穏な行動を認めるようになり、家族の希望もあり、11月■■■日、中止した。

ケタミン使用期間中、末梢静脈よりの静脈路確保部位に早期から静脈炎を認め、頻回の再確保が必要であった。その他、軽度発熱、血圧の軽度上昇を認めたが問題となるものではなかった。

ケタミン使用中後、モルヒネ筋注およびジアゼパム経管投与にて除痛を図っていたが、肺炎を併発し、昭和56年12月■■■日、永眠した。

症例2: ■■■■ 60歳 女性。昭和53年8月■■■日初診。診断名、右側上顎洞癌(腺様嚢胞癌)。

昭和53年10月■日、右側上顎骨部分切除術を施行するも再発を認め、昭和54年、55年と再手術により腫瘍摘出を図ったが、癌病巣の後方進展および肺転移を認めたため、外科的療法を断念し経過を追っていた。腫瘍の増大に伴い疼痛の増大および癌病巣よりの出血を認めるようになり、昭和58年6月■日、再入院した。

入院直後は、インドメタシン坐薬使用によって除痛可能であったが、6月■日、疼痛による血圧上昇とともに癌病巣より大量出血を認め、気道確保のため気管切開術を施行した。同時に、胃管による栄養補給を開始した。

その後、疼痛による出血予防のため、インドメタシン坐薬、ペンタゾシンおよびヒドロキシジン筋注を行っていたが、11月初旬より、腫瘍の急速増大により疼痛の訴えも強くなってきたため、昭和58年11月■日より、ケタミン・ジアゼパム微量持続点滴静注を試みた。

1日量ケタミン 800 mg・ジアゼパム 20 mg にて開始した。開始後3日間は、呼びかけには反応するが傾眠状態を呈し、疼痛に対する訴えも認めないという状態が得られた。ただし、覚醒した際の話では、ずっと夢をみていたとのことである。その後、同療法の継続中、徐々に意識が明瞭となり、また、ときに軽い幻覚の出現をみたが、局所の疼痛に対する訴えはほとんどなく中止するには至らなかった。

しかし、以前より認めていた神経性胃潰瘍の再発を思わせる腹痛を訴えるようになり、ペンタゾシンおよびブチルスコボラミン筋注などを必要とした。さらに、ベッド上であばれる、あるいは、自ら胃管を引き抜くなどの不穏行動を認めたため、11月■日、1日量ケタミン1,200 mg・ジアゼパム 40 mg に増量するも効果なく、11月22日、中止した。

以後、モルヒネ・ペンタゾシン・ジアゼパムなどの筋注により除痛を図り、現在も入院中である。

症例 3: ■■ 51歳 男性。昭和58年1月■日初診。診断名、舌癌。T₄N₃M₀ Stage IV。

腫瘍の進展度を考えると外科的療法は困難であり、しかも、患者は以前交通事故に遭遇して以来、認識力などが低下しており、親族との話し合いで除痛を主眼においた治療方針とした。

放射線療法（外部照射 ⁶⁰Co 5,400 rad）および化学療法（ベプロマイシン 180 mg）にて腫瘍の縮小ならびに疼痛の軽減を認め、外来にて経口抗癌剤およびジクロフェナック投与にて経過をみていたが、腫瘍の増大に伴い疼痛の増大および嚥下困難による栄養状態の悪化を認め、昭和58年10月■日、入院した。

点滴および胃管よりの栄養補給によって、栄養状態の改善を図っていたが、11月■日、誤飲によると考えられる気道閉塞のため昏睡に陥り、気管切開術を施行した。

意識回復後、局所の疼痛を強く訴えるようになり、11月■日より、ペンタゾシン筋注およびジアゼパム経管投

与を開始した。しばらくは、鎮痛効果を認めていたが、1日の鎮痛薬使用回数が増加し、また、ベッド上での体動も激しくなり、付き添いの不安感も増し、看護の面も考慮に入れ、昭和58年11月■日より、おもに鎮静を図る目的でケタミン・ジアゼパム微量持続点滴静注を開始した。

当初、ケタミン 800 mg・ジアゼパム 20 mg を午後9時より翌朝午前9時までの半日間使用した。使用中、患者は、睡眠状態を呈し疼痛の訴えも認めなかった。昼間は、ペンタゾシン筋注にて除痛を図ったが、効果が不十分であり、また、体動も制御できないため、12月■日より、1日量ケタミン 1,200 mg・ジアゼパム 40 mg にて終日投与した。

開始後しばらくは、問いかけには反応するが体動はほとんどなく疼痛に対する訴えもないという良好な状態が得られた。しかし、徐々に意識が明瞭となり、しかも、疼痛を訴えだしたため、12月■日より、ケタミンの増量（1日量 1,400 mg）およびペンタゾシン筋注併用を行った。この状態で疼痛および体動は制御されていたが、静脈炎のため末梢静脈よりの静脈路確保に支障をきたしてきたため、昭和59年1月■日、ケタミン・ジアゼパム微量持続点滴静注を一時中止した。

中止後数時間して、患者の体動および疼痛の訴えが非常に強くなり、同療法の鎮痛・鎮静効果における有用性が再認識された。

その後、モルヒネ筋注およびペンタゾシン筋注にて様子をみたが、鎮痛・鎮静効果が十分に得られず、1月■日より、ケタミン・ジアゼパム微量持続点滴静注を再開し、同時に、モルヒネ筋注を併用した。1日量ケタミン 600 mg・ジアゼパム 30 mg より開始するも十分な効果が得られなかったため、ケタミンの増量（1日量最高 1,800 mg）およびモルヒネ筋注回数の増加を行い鎮痛・鎮静を図った。その後、全身状態の悪化に伴いケタミンの使用量を減量し、昭和59年2月■日、ケタミン・ジアゼパム微量持続点滴静注を中止した。

なお、使用期間中、軽度の発熱を認めていたが、中止後4～5日にて平熱に復した。

以後、著明な体動もなく、疼痛に対してもモルヒネ筋注のみで十分であったが、昏睡および呼吸不全のため、3月■日、鎮痛薬の使用中止、昭和59年4月■日、永眠した。

考 察

末期癌患者の除痛法として、坐薬あるいは非麻薬性鎮痛薬・麻薬性鎮痛薬・精神安定薬などの注射が多く行われている。これらの方法は、簡便で効果もある程度認め、当科においても、主としてこれらの方法を用いている。

しかし、これらの方法は、疼痛の増大に従い効果が不十分となる場合や、使用量の増加・長期使用などに伴う耐性や嗜癖などの問題が生じてくる。

最近では、ペインクリニック¹⁾、ホスピス²⁾など末期癌患者の疼痛に対しての関心も高まっている。

ペインクリニックの1つとして、神経ブロック（硬膜外ブロック・くも膜下腔ブロックなど）・手術的除痛法などが工夫され効果をあげているが、これらとて完全なものではなく、また、手技的な問題もあり十分には普及していない現状である。

末期癌患者の疼痛は、ターミナルケアの概念³⁾からすると身体的苦痛の1症状といえる。そして、疼痛の他にさまざまな苦痛が重なり、さらに、不安・怒り・いらだち・孤独などの精神的苦痛も加わり、全体的苦痛として現れる。このような状況を十分にふまえた上で、患者への対処が必要であると思われる。

今回、対象となった患者はいずれも腫瘍が進展しており、癌による疼痛は想像を絶すると思われた。さらに、気管切開による行動、会話などの制限、経鼻での胃管による栄養補給や顔貌の変形などの身体的苦痛は、精神的苦痛と相関し、全体的苦痛をも増大させている。そこで、癌による疼痛をおさえるばかりでなく、精神的苦痛もおさえることによる全体的苦痛の軽減が必要であり、持続的な鎮痛・鎮静効果が得られる方法が望まれた。そこで、われわれは、静脈麻酔薬であり、しかも、強い鎮痛作用を有するケタミンの使用を試みた。

ケタミンは、呼吸抑制・循環抑制が少なく強い鎮痛作用を有する解離性静脈麻酔薬である。単独に用いた場合、精神症状の発現などの副作用が現れやすいが、秦野⁴⁾により開発されたケタミン・ジアゼパム微量点滴静注法においては、副作用の発現も少ないとされている。鎮痛作用に関しては、体性痛に対して強い効果を有するとされ、内臓痛に対しては効果がないとされていたが、内臓痛に対しても有効であることが、秦野⁵⁾によって実証されている。

末期癌患者の疼痛に対するケタミンの応用は、田中⁶⁾が初めて報告し、その後も、福田⁷⁻¹¹⁾が報告し、有効な結果が得られたと述べている。それらのおもな方法は、ケタミン・ジアゼパム微量持続点滴静注という方法である。

今回、われわれは、通常の補液に相当量のケタミンを混入し、末梢静脈路より微量持続点滴静注を行うという方法を用いた。通常、ケタミンの副作用である精神症状の発現予防のためにジアゼパムを同時に混入するが、症例1においては、ジアゼパムは補液に混入せず、経管および筋注にて投与した。なお、症例2、3においては、通常どおりケタミン・ジアゼパム微量持続点滴静注を行った。

ジアゼパムを経管および筋注にて投与した症例1で

は、開始後しばらくは精神症状の発現を認めなかったが、効果維持のためのケタミン増量もあり、最終的には精神症状によると考えられる不穏な行動が出現し、中止せざるを得なくなった。この症例において、ケタミン・ジアゼパム微量持続点滴静注を試みておれば、さらに継続して使用できていたのかもしれない。しかし、症例2においては、ケタミン・ジアゼパム微量持続点滴静注を行ったにもかかわらず、使用開始後比較的早期に精神症状が発現し、中止するに至った。このような個々の症例により、ジアゼパムを用いてもケタミンによる精神症状が抑えられない場合もあり、今後さらに、投与方法の工夫が必要であると思われた。

ケタミンの使用期間については、報告されている症例の多くは短期使用例である。長期使用例に関しては柴田¹¹⁾が報告しており、著明な副作用もなく除痛効果が得られたと述べている。今回の症例においても、3例中2例において、36日、89日と比較的長期にわたる投与日数を得ることができた。そして、この2例について、おおむね満足のいく鎮痛・鎮静効果が得られた。

しかし、その効果を維持するためには、ケタミンの増量および他の鎮痛法の併用を必要とした。これは、経過とともに、同一量のケタミンでは、患者の意識が明瞭となり疼痛の訴えも強くなったためである。Slogoff¹²⁾は、ケタミンに対して耐性が生じるとしており、この耐性が効果減弱の一因として推察される。また、腫瘍の進展により疼痛が増大したことで、ケタミンによっては抑えられない疼痛が生じたことなども一因として考えられる。

癌性疼痛の発生機序はさまざまであり、また、腫瘍の増大や転移により疼痛を認める部位もさまざまである。したがって、ケタミンのみで除痛を図ることは困難であり、必要に応じて他の除痛法を併用することが望ましい。

また、ケタミンの長期使用にあたり、静脈路確保部位に静脈炎を生じ、静脈路確保に困難を生じた。静脈炎に関して、現在まで短期使用例はもとより長期使用例においても、その報告はない。柴田¹¹⁾は、静脈路確保に際し、中心静脈・末梢静脈いずれも支障はないとしているが、多くは中心静脈より投与されている。今回の症例においては、いずれも末梢静脈より確保しており、静脈炎の一因となった可能性は否定できない。短期使用においては、さほど問題とならないが、長期使用においては、静脈路確保についても考慮が必要と思われる。

その他、ケタミンの使用で、軽度の発熱などを認めたが問題となるものではなかった。

末期癌患者の除痛対策の1つとして今回使用したケタミン微量持続点滴静注法は、きわめて簡便であり、しかも、投与量の調節により患者の意識状態もある程度調節できるという利点もある。さらに、鎮痛・鎮静効果に対

しても、おおむね満足のいく結果が得られた。

しかし、ケタミンの副作用である精神症状をジアゼパム使用にても完全には抑えられない場合もあり、また、疼痛に対しても単独の使用では制御できず、他の鎮痛法の併用を必要とすることも多く、今後さらに工夫する余地があると思われる。

しかし、末期癌患者の除痛法として完全なものがない現状において、症例の選択を行えば、除痛法の一つとして試みてよいと思われる。

結 語

(1) 顎口腔領域の末期癌患者3名の疼痛に対して、ケタミン微量持続点滴静注を試みた。その際、ケタミンの副作用である精神症状の発現予防のため、ジアゼパムを併用した。

(2) 3名中2名において、比較的長期にわたり使用することができた。そして、おおむね満足できる鎮痛・鎮静効果が得られた。

(3) ケタミンの投与に対し、今後さらに工夫する余地はあるが、症例を選択すれば、末期癌患者の除痛法の一つとして試みてよいと思われる。

引 用 文 献

- 1) 播磨晃宏, 森 健二郎: 進行癌はどこまでなおせるか——ペインクリニックの立場から——. 臨婦産 31: 41-45 1977.

- 2) 原 義雄, 千原 明: 聖隷ホスピスにおけるターミナルケア. 診断と治療 71: 999-1002 1983.
- 3) 岡安大仁: ターミナルケアの実際. 診断と治療 71: 981-987 1983.
- 4) 秦野 滋, Keane, M.D., 他: 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 1977.
- 5) 秦野 滋, 松村美代, 他: 腹部手術に対するジアゼパム・ケタミンの微量持続点滴麻酔法——1,000例の臨床経験から——. 臨床麻酔 1: 246-259 1977.
- 6) 田中 亮: ケタラールの応用, 悪性腫瘍末期患者の疼痛対策として. ケタラール 研究会: 6-9 1970.
- 7) 福田悦夫, 後町千秋, 他: 癌末期疼痛——ケタミン微量持続点滴注入法について——. 医療 35: 548-587 1981.
- 8) 野一色泰晴: 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. 岡山大学温泉研究所報告 51: 21-23 1981.
- 9) 種田征四郎, 今村元彦, 他: 末期卵巣癌の疼痛対策としての塩酸 Ketamine 微量点滴注入法. 新薬と臨床 32: 1472-1476 1983.
- 10) 山岡久泰: 癌末期疼痛に対するケタミンの持続点滴法について. 日赤医学 35: 175-178 1983.
- 11) 柴田 好, 奥山修司: 末期癌の疼痛に対するジアゼパム・ケタミンの長期微量点滴静注法. 旭市病誌 16: 1-5 1984.
- 12) Slogoff, S., Allen, G.W., et al.: Clinical experience with subanesthetic Ketamine. Anesth Analg 53: 354-358 1974.