



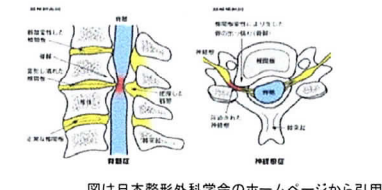
神経障害性疼痛に対する治療により多種類化学物質過敏症が改善した10症例

平 久美子、小森 万希子 東京女子医科大学東医療センター麻酔科 第26回日本臨床環境医学学会学術集会2017年6月24,25日、東京、高輪

当科を受診される多種類化学物質過敏症(MCS)の患者さんの多くが、頸肩腕痛と手のしびれ、頭痛を訴えられます。調べてみると頸椎症¹⁾が見つかることがよくあります。頸椎症の痛みは主として神経障害性疼痛²⁾(いわゆる神経痛)で、

プレガバリン³⁾という薬の保険適応があります。そこで、頸椎症と診断されたMCSの患者さんにプレガバリン³⁾を投与したところ、全員、症状がよくなっただけでなく、MCSもほぼ消えてしまいました。利益相反はありません。

1) 頸椎症



図は日本整形外科学会のホームページから引用

60歳以上では頸椎症性変化を85%以上にみとめ、脊髄圧迫を7.6%にみとめる(Matsumoto et al. 1998)。

2) 神経障害性疼痛

末梢から中枢神経系に及ぶ体性感覚系の損傷や疾患が原因となって起こる痛みで、末梢の侵害受容器が刺激されなくても起こる。障害される神経の部位により末梢性と中枢性に分けられる。症状は、交感神経の興奮、心理的ストレスにより増悪する。

- ①持続性、発作性の自発痛
- ②熱痛覚過敏
- ③アロディニア
- ④特徴的な性質の痛み
- ⑤痺れ

併存症状として知られているのは、運動障害、倦怠感、睡眠障害、食欲減退、食物に対する味覚消失、体重減少、便秘等の自律神経障害である。

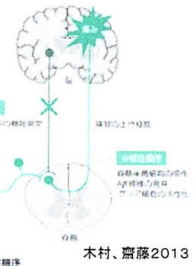


図1 神経障害性疼痛の発生機序

木村、斎藤2013

20~69歳の20,000人を対象に行った日本の疫学調査では26.4%が慢性疼痛患者で、うち24.1%(全体の6.4%)が神経障害性疼痛を有する。

- 神経障害性疼痛の分類(国際疼痛学会)
- 有痛性限局性神経障害
 - 絞扼性末梢神経障害(神経根症など)
 - 末梢神経炎(帯状疱疹、骨髄炎など)
 - 末梢神経の虚血、梗塞(糖尿病性単神経障害など)
 - 神経損傷(智歯抜歯に伴う下歯槽神経障害など)
 - 原因不明の症候群(肋間神経痛など)
 - 有痛性多発性神経障害
 - HIV
 - 混合(大径一細径)線維多発性神経障害
 - 糖尿病性、血管性、物質毒性、炎症性、新生物性)
 - 細径線維神経障害(特発性、アミロイド性)
 - 帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛並びに他の脳神経痛、
 - 幻肢痛、腕神経叢引き抜き、脳血管障害後中枢痛、
 - その他の中枢痛、脊髄損傷、脊髄腫瘍、多発性硬化症、
 - 脊髄空洞症、がんに伴った神経障害性疼痛、
 - 複合性局所疼痛症候群(CRPS)

【背景】

当院では、2006年の性差医療部発足以来、化学物質過敏症状を訴える患者の外來診療を行っている。

【対象】

東京女子医科大学東医療センターに、化学物質吸入により増悪する、頭痛、顔面痛、頸肩腕痛または手のしびれ、胸痛、下肢痛を訴えて受診した成人患者10人。全例、神経学的検査及び画像診断により神経障害性疼痛と診断された。

【方法】

10例中9例に、重症薬疹やセロトニン症候群の既往および家族歴がないこと、症状に対し消炎鎮痛薬が無効であることを確認した後、リリカ25または75mgカプセル1cap眼前より開始し、3週目以降、漸増した。

【結果】

9例は、リリカ投与開始により、まずよく眠れるようになり、MCS症状の頻度と重症度が減少し、徐々に減量または終了となった。経過中の副作用として、眠気、浮腫、体重増加が見られたが腎障害や心不全の発症はなかった。治療期間は数ヶ月から数年だった。何らかの化学物質を比較的高濃度吸入した後に短期間症状が増悪する傾向は変化しなかった。

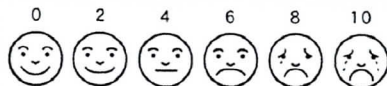
頸椎神経根症に慢性副鼻腔炎を合併した1例は、慢性副鼻腔炎の治療により症状の改善をみて終診となった。

【結論】

多種類化学物質過敏症に頸椎症を合併した症例を経験した。プレガバリン投与または慢性副鼻腔炎の治療により、頸椎症の症状が改善するとともに、多種類化学物質過敏症も改善した。

症例	化学物質曝露	性別	MCS発症(歳)	リリカ開始(歳)	治療期間(月)	初診時Face Scale	終診時Face Scale	併存疾患
1	殺虫剤(ピレスロイド)	F	35	42	27	10	5	頸椎神経根症
2	パーマ液	F	35	60	34	9	3	幼少時頸椎損傷、頸椎神経根症
3	建材化学物質	F	46	51	60	8	0	頸髄症、頸椎神経根症
4	建材化学物質	M	47	47	16	9	2	頸椎神経根症、喘息、CRPS
5	洗剤	F	49	49	3	7	0	頸椎神経根症
6	農薬	F	51	73	100	10	2	頸椎神経根症、腰部脊管狭窄症
7	除草剤、殺虫剤(有機リン)	F	53	57	126	9	2	頸椎神経根症
8	殺虫剤(有機リン、ピレスロイド)	M	57	58	10	9	0	頸椎神経根症
9	有機溶剤(シンナー)	F	60	64	60	10	3	頸椎神経根症、非定型顔面痛
10	建材化学物質(トルエン)	F	64	なし	3	7	0	頸椎神経根症、慢性副鼻腔炎

Face Scale
患者の表情により症状の強さを判定する方法。

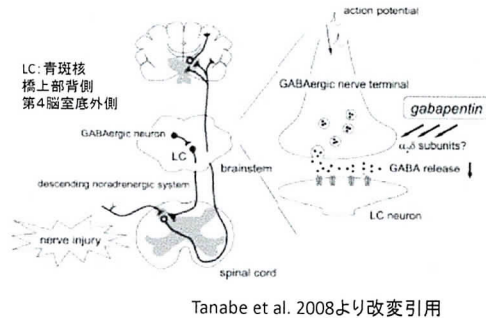


3) プレガバリン(商品名リリカ)

- ・2010年発売
- ・神経伝達物質GABA(γ-アミノ酪酸)の誘導体受容体作用は弱い。
- ・神経障害性疼痛、線維筋痛症に伴う疼痛に保険適応があり、海外では部分でんかん、社会不安性障害、術後痛にも効果が報告されている。
- ・主な副作用として、傾眠、浮動性めまい、浮腫、体重増加があり、まれではあるが肝機能障害、意識消失、心不全、肺水腫、低血糖、腎不全、さらにごくまれにアナフィラキシー、ショック、横紋筋融解症、血管浮腫、間質性肺炎、重症薬疹、劇症肝炎が報告されている。
- ・急な使用中断で症状の再燃や離脱症状をきたすことがある。
- ・作用部位(Taylor et al. 2006)
電位依存性カルシウムチャネルのα2δサブユニット正常の神経細胞にはあまり発現しない。
神経伝達物質の放出抑制
ラット新皮質:ノルアドレナリン、グルタミン酸
ラット三叉神経核:グルタミン酸
ラット視床:グルタミン酸、GABA
ラット海馬:グルタミン酸
ラット脊髄後角:グルタミン酸、グリシン
ラット脊髄:Substance P、CGRP
ラット嗅内皮質:グルタミン酸
ラット肛門尾骨筋:ノルアドレナリン
マウスひらめ筋:アセチルコリン
アストロサイトのグルタミン酸トランスポーター
神経伝達物質の増加
ラット青斑核:グルタミン酸(Suto 2014)

プレガバリンの末梢神経障害性疼痛への作用機序

青斑核ノルアドレナリンニューロンへのGABA性の抑制性入力をも抑制し、下行性の疼痛抑制経路を活性化させる。

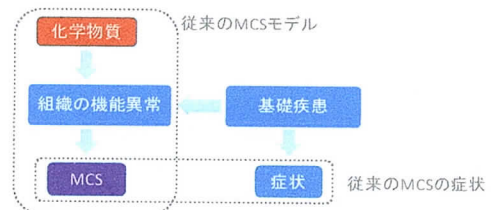


Tanabe et al. 2008より改変引用

プレガバリンの効果が示唆するMCS発症の背景

外因:化学物質曝露

内因:基礎疾患による組織の機能異常
神経障害性疼痛:頸椎症、ヘルペス感染症、CRPS
慢性副鼻腔炎
先天的な過敏性:発達障害?
中毒:殺虫剤など



東京女子医科大学東医療センターペインクリニック
環境医学外來のご案内
診察日:毎月第4火曜日午前、奇数月第2土曜日
午前、担当医師 平久美子、予約制
TEL 03-3810-1111
立地、建物の制約上、化学物質過敏症、電磁波過敏症に配慮した施設ではないことをあらかじめご了承ください。

“治らない病氣”から
“改善が期待できる病氣”へ。
的確な病態把握が、治療の鍵を握っているかもしれない。

神経障害性疼痛に対する治療により多種類化学物質過敏症が改善した 10 症例

○平 久美子¹⁾、小森 万希子¹⁾

¹⁾ 東京女子医科大学東医療センター麻酔科

【背景】多種類化学物質過敏症 (MCS) は多種類の化学物質曝露により即時型アレルギーの機序を経ず症状が出現するという概念で、個々の患者の訴える症状には一定の傾向が認められることが多い。プレガバリン (商品名リリカ) は、神経伝達物質 GABA (γ -アミノ酪酸) の誘導体で、電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha 2 \delta$ サブユニットに作用し、興奮性ニューロンからの神経伝達物質グルタミン酸放出を抑制する。日本では神経障害性疼痛、線維筋痛症に伴う疼痛に保険適応があり、海外では部分てんかん、社会不安性障害、術後痛にも効果が報告されていて、消炎鎮痛薬 (ステロイド、NSAIDs) が無効な慢性疼痛に対し、抗うつ薬、抗けいれん薬、オピオイドなどと共に有用性が認められている。【対象】東京女子医科大学東医療センターに、化学物質吸入により増悪する、頭痛、顔面痛、頸肩腕痛または手のしびれ、胸痛、下肢痛を訴えて受診した患者のうち、神経学的検査及び画像診断により神経障害性疼痛と診断された成人患者。【方法】神経障害性疼痛の治療を行なった。【結果】患者は F/M=8/2 で、MCS 発症時の年齢と初診時に確認できた病態は、30 代 2 人 (幼少時の頸椎損傷 1、変形性頸椎症 1)、40 代 3 人 (頸髄症 1、変形性頸椎症 2)、50 代 3 人 (変形性頸椎症 3)、60 代 2 人 (変形性頸椎症 2、非定型顔面痛 2) で、全例、神経根症状または脊髄圧迫症状を伴っていた。大半に化学物質曝露 (有機リン系殺虫剤アセフェート、フェントロチオン、除草剤、ネオニコチノイド系殺虫剤、有機溶剤、建材化学物質) による急性中毒のエピソードまたは慢性中毒の既往がみられた。1 例は脳 MRI により発見された慢性副鼻腔炎の治療により MCS が軽快した。9 例に対し、重症薬疹やセロトニン症候群の既往および家族歴がないこと、症状に対し消炎鎮痛薬が無効であることを確認した後、リリカ 25 または 75mg カプセル 1cap 眠前より開始し、3 週目以降、漸増した。全例、リリカ投与開始によりまずよく眠れるようになり、MCS 症状の頻度と重症度が減少し、徐々に減量または終了となった。経過中の副作用として、眠気、浮腫、体重増加が見られたが腎障害や心不全の発症はなかった。治療期間は数ヶ月から数年で、何らかの化学物質を比較的高濃度吸入した後に短期間症状が増悪する傾向は変化しなかった。【考察】リリカは、主な副作用として、傾眠、浮動性めまい、浮腫、体重増加があり、まれではあるが肝機能障害、意識消失、心不全、肺水腫、低血糖、腎不全、さらにごくまれにアナフィラキシー、ショック、横紋筋融解症、血管浮腫、間質性肺炎、重症薬疹、劇症肝炎が報告されているため、少量眠前投与より開始し、数週から数ヶ月かけ漸増し、数ヶ月維持した後、漸減する。急な使用中断で症状の再燃をきたすことがあるため、中止を考慮する場合は数週から数ヶ月かけて漸減する。小児への適応はない。従来 MCS として信じられてきた症状の一部は、脊椎変形により生じた中枢及び末梢神経の過敏性を背景にもつもので、治療によりある程度改善が期待できる可能性が示唆された。