

症例報告

疼痛管理にオピオイド鎮痛薬が有効と考えられた舌咽神経痛の1例

幸崎弥之助^{1)*} 田北 智裕¹⁾ 俵 哲¹⁾
大塚 忠弘²⁾ 平野 照之³⁾ 内野 誠³⁾

要旨：症例は55歳男性であり、咽頭右側の発作性の痛みのため入院した。舌咽神経痛と診断しカルバマゼピン内服を開始したが奏功せず、drug-induced hypersensitivity syndrome をきたした。そのため同薬剤を中止しリン酸コデイン内服、リドカイン局所噴霧をもちいることで疼痛管理が可能となった。退院後のリン酸コデイン漸減により症状再燃をきたしたため、発症約4カ月後に神経血管減圧術をおこない、以降は内服薬による疼痛管理が不要となった。一般的に神経因性疼痛はオピオイド鎮痛薬に抵抗性とされるが、舌咽神経痛の疼痛管理に対し有効な可能性がある。

(臨床神経, 49 : 364—369, 2009)

Key words : 舌咽神経痛, オピオイド, drug-induced hypersensitivity syndrome, 微小血管減圧術, 神経因性疼痛

はじめに

舌咽神経痛は、発症頻度が100,000人に0.7人とされるまれな疾患である¹⁾。嚥下などの刺激に際し、咽頭から耳にかけて突き刺されるような強い疼痛発作を生じ、随伴症状として徐脈や血圧低下、失神を生じることもあり、適切な疼痛管理が重要とされる。標準的な対症療法として、リドカイン局所噴霧やカルバマゼピン内服がおこなわれる。オピオイド鎮痛薬は一般に無効とされるが、今回われわれは標準的な治療が困難で、リン酸コデインの使用により症状が軽快した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：55歳、男性。

主訴：咽頭右側の間欠的な痛み。

家族歴、既往歴：特記すべきことなし。

嗜好歴：喫煙 40歳まで15本/日×20年間、飲酒 ビール350mlと焼酎1合/日。

現病歴：200X年10月初旬より咽頭右側の痛みが出現した。ピリピリとする数秒間の痛みで、月に数回の頻度だった。徐々に程度、持続時間、頻度が増悪した。とくに嚥下時に、症状が強くなった。11月中旬からは睡眠時に痛みで目が覚めるようになり、12月初旬からは痛みのため十分な食事がとれず、徐々に体重が減少した。12月中旬に近医受診し、ロキソ

プロフェンとジクロフェナクを使用したが効果なく、カルバマゼピン400mg/日を内服開始した。当初は若干症状が改善したが、すぐに効果は減弱した。 Amitriptyline を併用しつつカルバマゼピン内服量を800mg/日まで漸増したが、症状は改善しなかった。痛みのため生活することが困難となり、12月末の某日当院に入院した。

入院時現症：身長157cm、体重55kg(発症前は60kg)、血圧126/76mmHg、脈拍83/分、整、体温37.8℃。呼吸音、心音、腹部所見に異常なし。

入院時神経学的所見：意識は清明。挺舌は正中で舌運動の異常なく、舌の感覚障害や味覚障害はみとめなかった。咽頭反射と軟口蓋反射、発声時の軟口蓋挙上は正常で、咽頭後壁の動きに異常はなかった。構音障害や嗄声はみとめず、発声、開口、食物の咀嚼、食物の嚥下運動で咽頭右側を中心として舌根部、耳の奥に広がる痛みが誘発された。痛みは“無痛”を0mm、“想像しうる最大の痛み”を100mmとしたVisual Analogue Scale (VAS)で90mmと非常に激しく、10~20秒間の持続で一旦生じると間欠的に何度もおこった。痛みのため会話は困難で、唾液を嚥下できず常にタオルを口にあて吸い取っていた。そのほかの脳神経症候、項部硬直、四肢の運動障害、感覚障害はみとめなかった。

検査所見：入院2日目の血液検査で、全血算 WBC 4,100/ μ l (好中球78.6%, リンパ球9.6%, 単球7.4%, 好酸球4.2%, 好塩基球0.2%), RBC 450万/ μ l, Hb 13.9g/dl, Ht 42.2%, Plt 5.3万/ μ lと血小板数が減少していた。生化学検査でCRP 3.91mg/dlと炎症反応をみとめたが、電解質、腎機能、肝機能に異

*Corresponding author: 国立病院機構熊本医療センター神経内科 [〒860-0008 熊本県熊本市二の丸1—5]

¹⁾国立病院機構熊本医療センター神経内科

²⁾同 脳神経外科

³⁾熊本大学大学院医学薬学研究部神経内科学分野

(受付日：2009年1月30日)

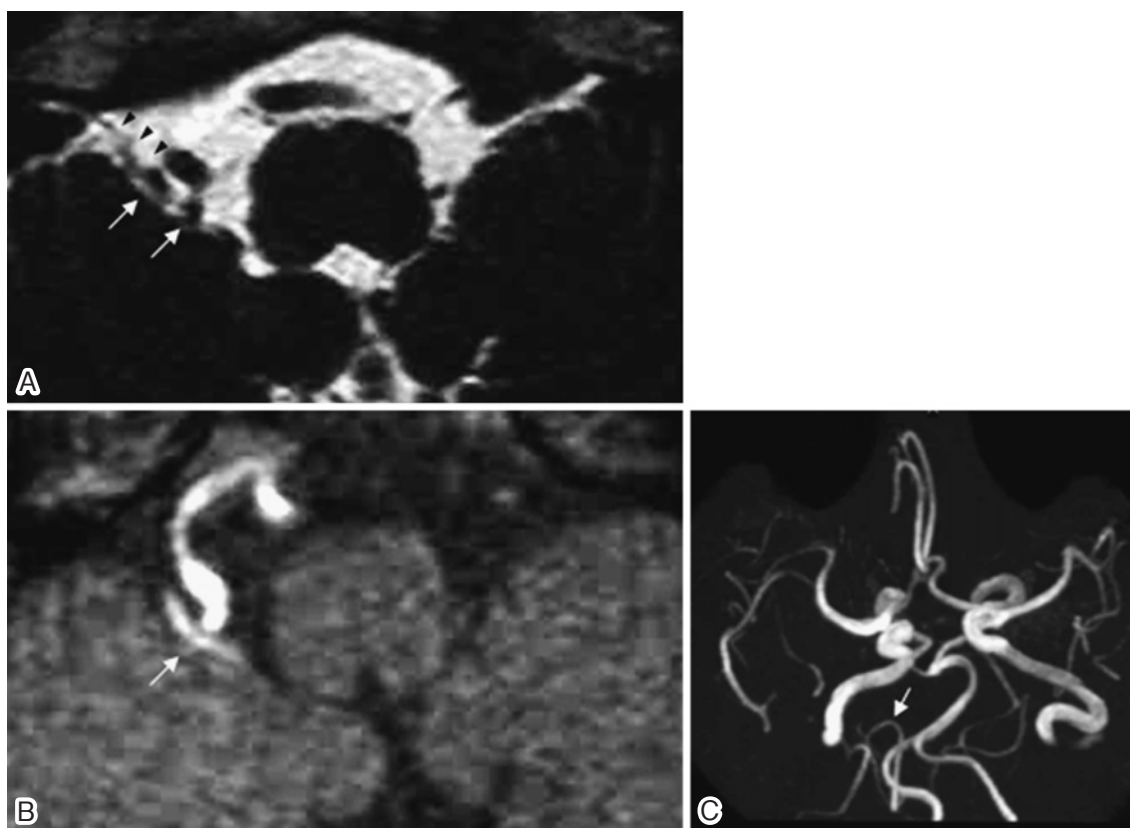


Fig. 1 Brain MRI before the operation.

A: T2 weighted image shows the compression of the IX, X and XI cranial nerve complex (arrow-heads) by the right posterior inferior cerebellar artery (PICA; arrows). B, C: MRA shows that right PICA is winding and laying at the location of IX, X and XI complex.

常はなかった。カルバマゼピン血中濃度は $10.08\mu\text{g}/\text{ml}$ (4~8) と有効血中濃度を超えていた。喉頭内視鏡をもちいた疼痛部の観察では異常なく、頭頸部 3D-CT では右茎状突起の異常をみとめなかった、頭部 MRI (Fig.1) では、右 IX, X, XI 神経束が右後下小脳動脈 (PICA) と接していた。

舌咽神経支配領域の短時間発作性で強い、穿刺性、再発性の痛みという特徴的な症状、頭部 MRI 所見から、血管による神経圧迫を原因とする舌咽神経痛と診断した。

入院後経過 (Fig. 2) : 入院時からの発熱は入院 2 日目に 39°C を超え、同時に体幹と四肢近位部中心の全身におよぶ発赤小丘疹が出現した。入院 3 日目の採血検査では、血小板減少がさらに進行し 2.3 万 $/\mu\text{l}$ まで低下し、白血球数も $2,800/\mu\text{l}$ へ低下した。カルバマゼピンによる drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)、血球減少と診断し、同薬剤の内服を中止すると共に対症療法を開始した。入院 3 日目より 3 日間、メチルプレドニゾロン $1,000\text{mg}$ のステロイドパルス療法をおこない、その後プレドニゾロン内服を 60mg より開始し漸減したところ、発熱、皮疹はすみやかに改善し、血小板数、白血球数も正常化した。カルバマゼピン中止にともない、咽頭痛は入院時より更に増悪した。他の抗けいれん薬使用を検討したが、抗けいれん薬の薬疹急性期では他の抗けいれん薬で

も多剤感作が成立しやすく使用可能な薬剤が制限された²⁾。リドカイン局所噴霧で疼痛はわずかに和らぐものの疼痛管理はまったく不十分だったため、神経ブロック療法を麻酔科へ相談したが、出血合併症の危険性のため施行できなかった。入院 3 日目よりリン酸コデイン 90mg 内服を開始し、当日より少しずつ疼痛発作は改善した。入院 5 日目にはリドカイン局所噴霧による短時間の症状改善中に少量の食事摂取が可能となり、入院 6 日目からはリン酸コデインを 180mg に増量し良好な疼痛コントロールがえられ、リドカイン局所噴霧は数日間が必要ない状態となった。その後の経過は良好で、入院 17 日目に自宅に退院した。以降は外来管理の方針とした。翌年 1 月中の外来受診時にも疼痛管理は良好だったため、リン酸コデインを 150mg へ減量したところ、極期ほどではないが疼痛の頻度、程度の増悪 (VAS 40mm) をみとめた。患者の症状再燃に対する恐怖心は非常に強く手術療法を望んだため、微小血管減圧術の目的で 2 月初旬に再入院した。

術中所見 (Fig. 3) では、右 PICA は右椎骨動脈 (VA) から分岐した後に、後方へ強く走行を転じて右舌咽神経に延髄側起始部で接触しており、動脈拍動に一致して舌咽神経も拍動していた。また右 VA も右迷走神経を延髄側で圧迫していた。テフロンフェルトを軽くほぐしたものを脳幹と右 PICA、

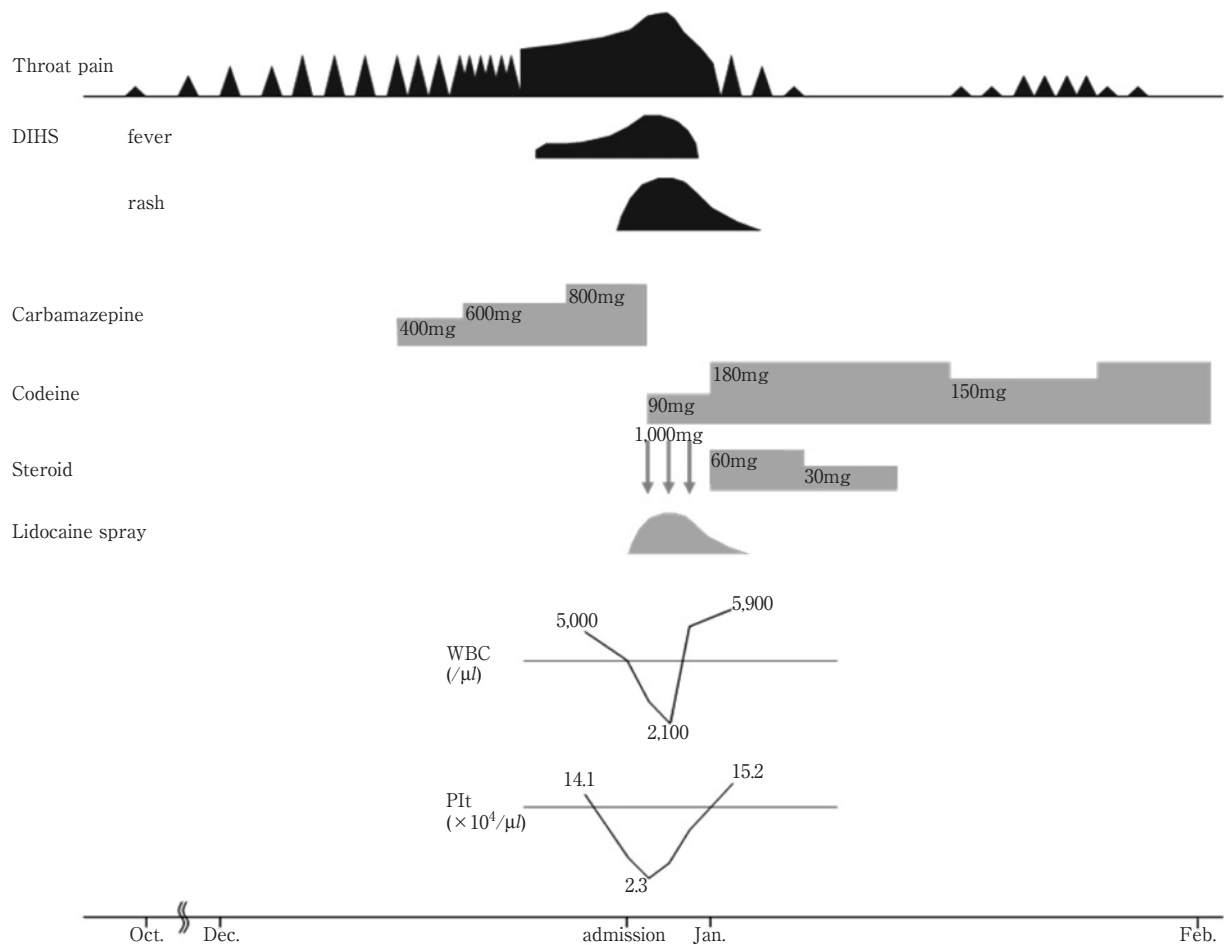


Fig. 2 Clinical course and laboratory data of the present patient.

The patient was treated with carbamazepine to relieve throat pain associated with glossopharyngeal neuralgia for 18 days before being admitted to our hospital. Upon admission the patient presented with fever and thrombocytopenia. A few days later the leucopenia rapidly worsened and a whole body rash attributed to drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) were seen. Carbamazepine was discontinued and the patient was started on steroid therapy; the white blood cell (WBC) and platelet (Plt) counts started to recover, but the throat pain worsened. Codeine dramatically improved serious throat pain, which relapsed when the dose was decreased.

右 VA の間に挿入した。この操作で舌咽、迷走神経は動脈から完全に剝離された。テフロンフェルト脱落を防止するためフィブリン糊を塗布した。

術後、咽頭右側の軽度違和感が残存したが咽頭痛は軽減したままで、リン酸コデインの内服なく食事摂取、日常生活が可能となった。2月中旬に退院し、以降は半年間毎の外来経過観察をおこなったが、症状の再燃はみとめていない。

考 察

本症例は右咽頭部の間欠的な疼痛発作という特徴的な症状から舌咽神経痛と診断した。薬物療法としてカルバマゼピンは有効ではなくリン酸コデインにより寛解をえられ、原因療法として微小血管減圧術をおこなうことで最終的な症状の改

善をえた。

舌咽神経痛は神経因性疼痛の1つで、Katusic ら¹⁾の検討では100,000人に0.7人の発症というまれな疾患である。神経因性疼痛の代表疾患である三叉神経痛では、三叉神経近位部の圧迫刺激による脱髄性変化のため、遠心性の副交感神経と求心性の痛覚神経の間を圧迫部局所で興奮が伝達し、その経路を介し触刺激による激しい痛みが生じると説明される。舌咽神経痛も三叉神経痛と同様の機序でおこり³⁾、また微小血管減圧術の効果から、root entry zoneの動脈による圧迫が主な原因と考えられている⁴⁾⁵⁾。

本症例では術前の頭部MRIで、右PICAが右IX、X、XI神経束と接しており、術中所見でも動脈による神経圧迫をみとめたことから、同様の機序が原因と考えられる。また咽頭痛については舌咽神経のみならず、右VAによる迷走神経圧迫



Fig. 3 The operative photograph shows that the right PICA (arrowheads) contacts the right IX nerve (arrows) at its root entry zone.

も関与していた可能性がある。本症例ではDIHSにもちいたステロイドが奏効した可能性や、自然経過によって痛みが寛解した可能性は否定できない。しかし寛解後のリン酸コデイン減量により疼痛発作が再燃したこと、内服増量により再度の症状改善がえられたことから同薬剤が有効だった可能性が高い。このように舌咽神経痛に対するオピオイド鎮痛薬の有効性を示した報告は、検索した範囲では見いだせなかった。

舌咽神経痛の薬物治療は三叉神経痛に準じてカルバマゼピン内服に加え、疼痛部局所へのリドカイン噴霧がおこなわれる⁶⁾。一般に舌咽神経痛をふくむ神経因性疼痛はオピオイド鎮痛薬に抵抗性とされてきた^{7,8)}。しかしオピオイド鎮痛薬が無効とされる原因については、①NMDA (N-methyl-D-aspartate)受容体の過剰興奮⁹⁾、②神経損傷後の脊髄後角におけるオピオイド受容体数の減少¹⁰⁾、③オピオイド鎮痛薬の関与しないAB線維が神経損傷後に発芽することによって生じた疼痛の可能性¹¹⁾、④脊髄後角でのcholecystikininによるオピオイド鎮痛薬の作用減弱¹²⁾など、いくつかの仮説があるのみではっきりとはわかっていない。これに対し最近の研究では神経因性疼痛に対しても、ラットでの動物実験ではオピオイド鎮痛薬で疼痛の軽減がえられること¹³⁾、侵害受容性疼痛にもちいるよりも高用量となるが量の調整で効果がえられること¹⁴⁾、疼痛の完全な寛解はえられないまでも症状緩和によりQOLを改善すること¹⁵⁾など、オピオイド鎮痛薬の有効性を示す報告が相次いでいる。

オピオイド鎮痛薬の効果については、①大脳皮質、視床などの上位中枢に作用し痛覚情報伝達を抑制する機序¹⁶⁾、②中脳水道周囲灰白質や延髄網様体に存在する神経核に作用し、下行性ノルアドレナリン神経およびセロトニン神経の賦活化を介して脊髄後角における痛覚情報伝達を抑制する下行性痛覚抑制系の機序¹⁷⁾、③脊髄後角に直接作用しシナプス前で神経伝達物質のglutamateやsubstance P遊離を抑制し興奮伝達

を抑制する機序¹⁸⁾が考えられている。解剖学的に舌咽神経の感覚線維は延髄に入るが、三叉神経脊髄路核に接してその背側を下降し第2頸髄レベルまで達する¹⁹⁾。そのためオピオイド鎮痛薬は舌咽神経痛に対して①のみならず、脊髄後角における②および③の機序を介しても効果を発揮する可能性がある。

三叉神経痛に対するオピオイド鎮痛薬の使用について、鹿間ら²⁰⁾と藤井ら²¹⁾の2篇の症例報告がある。前者は、三叉神経髄内根の多発性硬化症病巣による症状に塩酸モルヒネを使用していた。後者は、海面静脈洞部から脳槽部にかけての前立腺癌転移により生じた、主に第2枝領域の三叉神経痛に対して塩酸モルヒネとガバペンチンを併用しており、いずれの報告でもオピオイド鎮痛薬は有効だった。三叉神経痛の主な病因はroot entry zoneの血管による圧迫とされるが、両報告とも病巣部位と機序はそれとはことなっていた。末梢部の多彩な病態に対しオピオイド鎮痛薬が有効なことからは、前述したような三叉神経脊髄路核をふくむ、より中枢側への作用から効果を発揮するという方が考えやすい。

またJonesら²²⁾は6例の三叉神経痛患者に外科的治療の前後で、オピオイド拮抗物質である[¹⁴C] diprenorphineをもちいたPETをおこない、治療後には治療前にくらべて痛覚に関連する大脳皮質や皮質下の部位で内因性オピオイドの受容体占有が減少していることを示した。このことから三叉神経痛では、上位中枢である大脳半球がオピオイド鎮痛薬の作用部位の一つであることが示唆される。以上のように三叉神経痛においてもオピオイド鎮痛薬が効果的である可能性がある。

舌咽神経痛に対してオピオイド鎮痛薬が有効と考えられた症例を経験した。神経因性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の使用は一般的ではないが、舌咽神経痛に対し何らかの理由でほかの治療法が選択できないばあいや疼痛管理そのものが困難なばあいに、オピオイド鎮痛薬が有効な治療法となる可能性がある。

文 献

- 1) Katusic S, Williams DB, Beard CM, et al: Incidence and clinical features of glossopharyngeal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945-1984. *Neuroepidemiology* 1991; 10: 266-275
- 2) 藤山幹子, 橋本公二: 抗けいれん薬による薬疹—新規薬剤をふくめて—。 *皮膚病診療* 2008; 30: 1349-1355
- 3) Gardner WJ: Concerning the mechanism of trigeminal neuralgia and hemifacial spasm. *J Neurosurg* 1962; 19: 947-958
- 4) Jannetta PJ: Observations on the etiology of trigeminal neuralgia, hemifacial spasm, acoustic nerve dysfunction and glossopharyngeal neuralgia. Definitive microsurgical treatment and results in 117 patients. *Neurochirurgia (Stuttg)* 1977; 20: 145-154
- 5) Laha RK, Jannetta PJ: Glossopharyngeal neuralgia. *J Neu-*

- rosurg 1977; 47: 316—320
- 6) 長沼芳和 : ペインクリニック 診断・治療ガイド—痛みからの解放とその応用—. 第三版. 大瀬戸清茂 編, 日本医事新報社, 東京, 2005, pp 170—172
 - 7) Cherny NI, Thaler HT, Friedlander-Klar H, et al: Opioid responsiveness of cancer pain syndromes caused by neuropathic or nociceptive mechanisms: a combined analysis of controlled, single-dose studies. *Neurology* 1994; 44: 857—861
 - 8) 柴田政彦, 真下 節 : 臨床から考える慢性疼痛の病態及び診断 神経因性疼痛. *医学のあゆみ* 2002 ; 203 : 43—47
 - 9) Chapman V, Haley JE, Dickenson AH: Electrophysiologic analysis of preemptive effects of spinal opioids on N-methyl-D-aspartate receptor-mediated events. *Anesthesiology* 1994; 81: 1429—1435
 - 10) Goff JR, Burkey AR, Goff DJ, et al: Reorganization of the spinal dorsal horn in models of chronic pain: correlation with behaviour. *Neuroscience* 1998; 82: 559—574
 - 11) Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE: Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 1992; 355: 75—78
 - 12) Faris PL, Komisaruk BR, Watkins LR, et al: Evidence for the neuropeptide cholecystokinin as an antagonist of opiate analgesia. *Science* 1983; 219: 310—312
 - 13) Erichsen HK, Hao JX, Xu XJ, et al: Comparative actions of the opioid analgesics morphine, methadone and codeine in rat models of peripheral and central neuropathic pain. *Pain* 2005; 116: 347—358
 - 14) Attal N: Chronic neuropathic pain: mechanisms and treatment. *Clin J Pain* 2000; 16: 118—130
 - 15) Watson CP: The treatment of neuropathic pain: antidepressants and opioids. *Clin J Pain* 2000; 16: 49—55
 - 16) Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, et al: Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science* 2001; 293: 311—315
 - 17) Wagner KJ, Sprenger T, Kochs EF, et al: Imaging human cerebral pain modulation by dose-dependent opioid analgesia: a positron emission tomography activation study using remifentanyl. *Anesthesiology* 2007; 106: 548—556
 - 18) Ueda M, Sugimoto K, Oyama T, et al: Opioidergic inhibition of capsaicin-evoked release of glutamate from rat spinal dorsal horn slices. *Neuropharmacology* 1995; 34: 303—308
 - 19) Kunc Z: Treatment of essential neuralgia of the 9th nerve by selective tractotomy. *J Neurosurg* 1965; 23: 494—500
 - 20) 鹿間幸弘, 片桐 忠 : 塩酸モルヒネを投与した多発性硬化症の2症例. *日内会誌* 2008 ; 97 : 1311—1314
 - 21) 藤井宏一, 山口重樹, 篠崎未緒ら : オピオイドとガバペンチンが有効であった転移性脳腫瘍に伴う症候性三叉神経痛の1症例 (会). *ペインクリニック* 2008 ; 29 : 546—547
 - 22) Jones AK, Kitchen ND, Watabe H, et al: Measurement of changes in opioid receptor binding in vivo during trigeminal neuralgic pain using [¹¹C] diprenorphine and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 803—808

Abstract**Opioid effectiveness for neuropathic pain in a patient with glossopharyngeal neuralgia**

Yanosuke Kouzaki, M.D.¹⁾, Tomohiro Takita, M.D.¹⁾, Satoru Tawara, M.D.¹⁾,
Tadahiro Otsuka, M.D.²⁾, Teruyuki Hirano, M.D.³⁾ and Makoto Uchino, M.D.³⁾

¹⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Kumamoto Medical Center

²⁾Department of Neurosurgery, National Hospital Organization Kumamoto Medical Center

³⁾Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University

A 55-year-old man complained of intermittent piercing pain on the right side of his throat. In a visit to our hospital, he was diagnosed with glossopharyngeal neuralgia and was treated with carbamazepine. But he obtained no pain relief and had drug-induced hypersensitivity syndrome due to carbamazepine on admission. We discontinued the carbamazepine, so the severity of the throat pain increased. We then administered codeine, which alleviated the pain; an increase in the dosage led to complete pain remission. After his general condition improved, he underwent an operation for microvascular decompression.

In general, opioids are not efficacious against neuropathic pain, including glossopharyngeal neuralgia. However, recent studies do show their effectiveness against such pain via various mechanisms. They may control neuropathic pain through their effects on cortical brain regions and the thalamus, they may affect the descending antinociceptive pathway via actions on the periaqueductal gray, and they may modulate pain transmission in the spinal dorsal horn. We believe this to be the first case report to mention the effectiveness of opioids for glossopharyngeal neuralgia. If the control of pain is difficult in cases of glossopharyngeal neuralgia, opioids may be a useful therapeutic option.

(Clin Neurol, 49: 364—369, 2009)

Key words: glossopharyngeal neuralgia, opioid, drug-induced hypersensitivity syndrome, microvascular decompression, neuropathic pain
