

難治性の線維筋痛症に新たな治療選択肢

既存薬に適応拡大の動き、磁気治療機器の開発も



東京医科大学八王子医療センター リウマチ性疾患治療センター教授
岡 寛 氏

線維筋痛症では、認知不足による誤診、診断・治療法の普及の遅れが問題視されていたが、2012年に神経障害性疼痛治療薬のプレガバリンが保険適用になり、今年にはセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）の承認申請や、他の抗うつ薬の治験が進められるなど、最近では治療薬が整いつつある。ただし、薬剤不応例や副作用による脱落例も多く、新たな治療戦略が求められている。東京医科大学八王子医療センターリウマチ性疾患治療センター教授の岡寛氏に、既存薬の適応拡大、特定の周波数磁気を用いた治療機器への期待について聞いた。

RLS 症候群治療薬が有望

国内の線維筋痛症治療薬は、2012年の神経障害性疼痛治療薬プレガバリンが保険適用となり、今年にはSNRI デュロキセチンの承認申請の他、抗うつ薬ミルタザピンの治験進行など、治療薬のラインアップがそろいつつある。ただし、薬剤不応や副作用の問題は解消されていない。岡氏は、既存薬の中からレストレスレッグス（RLS）症候群治療薬のガバペンチンエナカルビル（製品名：レグナイト）とワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液（同ノイロトロピン）に着目した。

ガバペンチンエナカルビルは、カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンドで、ガバペンチンの体内動態改善を目的としたプロドラッグ製剤である。ガバペンチンは、トランスポーターのシステムL（LAT1）を介した能動郵送によって吸収されるが、吸収部位は小腸の一部しかない。このことから、用量を増やしても血中濃度は頭打ちになり、早朝の薬効切れを起こして、朝のこわばりや疼痛による日常生活動作（ADL）の低下を来す。

それに対し、ガバペンチンエナカルビルはモノカルボン酸トランスポーターのタイプ1（MCT1）などによって吸収され、MCT1は小腸から大腸まで広範囲に存在する。吸収効率は格段に上昇することから、早朝の薬効切れは起こさない。

また、RLS 症候群では 2~3 割の患者で疼痛を合併する。同症候群で疼痛を呈する症例を対象に、同薬 1 日 1 回 600mg とプラセボとの投与群で比較した海外の臨床試験の結果では、実薬群で疼痛スコアの有意な低下が認められた。

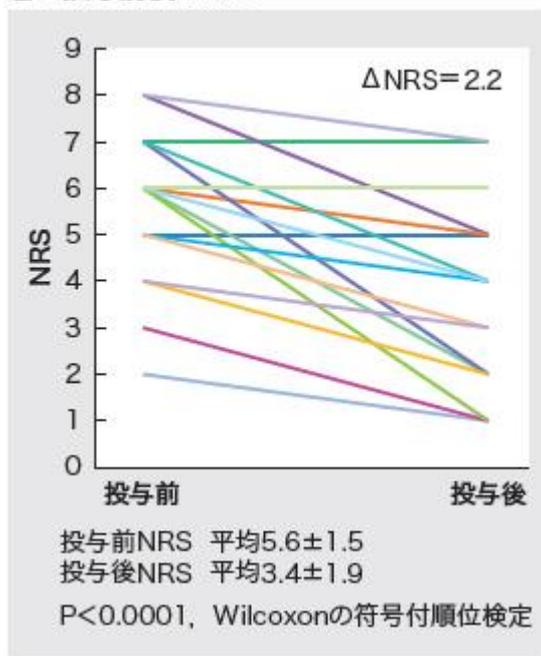
同氏は「線維筋痛症患者で同症候群を伴う割合は健康人に比べて 8~10 倍である。このことから、ガバペンチンエナカルビルが線維筋痛症の疼痛抑制に有効な可能性が考えられる。今後、医師主導研究などを実施していきたい」としている。

ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液の高用量効果を検討

ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液については、動物実験からは下向性疼痛抑制経路の活性化作用が認められている。帯状疱疹後神経痛ではランダム化比較試験 (RCT) のエビデンスが得られた他、スモン後遺症の冷感や異常知覚、疼痛に対しては通常の倍量である 2 筒の静注治療で効果が認められている。また、副作用発現率は経口薬 0.9%、注射剤 1.6% と低率であるという。

線維筋痛症に関する RCT はないが、同薬高用量投与の有効性と安全性の高さに注目した岡氏らは、自験例の検討として線維筋痛症 22 例を対象に同薬 2 筒静注療法の有効性を検討。その結果、投与後に Pain Vision を用いた電流知覚閾値 (最小感知電流: 痛みの閾値) と痛み度、numerical rating scale (NRS) などの全ての疼痛評価項目が有意な改善が認められ、 Δ NRS は 2.2 であった (図 1)。

【図 1】線維筋痛症患者(22例)のノイロトロピン投与前後のNRS



同氏は「経口薬についても、通常用量の 1 回 2 錠ではなく高用量投与による効果を検証するプロトコルで臨床研究を実施したい」と言う。

磁気で脳内の鎮静因子や神経栄養因子を産生して疼痛抑制

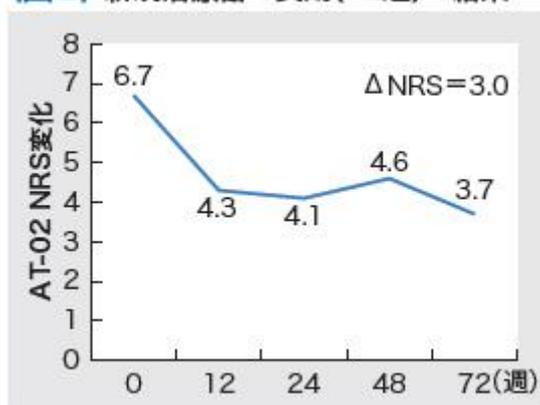
磁気疼痛治療機器「エンジェルタッチ（以下、AT-02）」は、コイルから発生させた交番磁界を照射して疼痛を緩和する。磁界エネルギーは、地磁気の3分の1と微弱であり、携帯可能な小型の機器である。脳内での鎮痛因子の β エンドルフィンやセロトニンの産生作用、神経栄養因子の産生作用により疼痛抑制効果をもたらす。そこで、岡氏は難治性線維筋痛症を対象に疼痛抑制効果および安全性を検討した。対象は、①米国リウマチ学会診断基準1990を満たす②痛みが3カ月以上持続③NRSのスコアが10分の5以上④3剤以上の治療薬を使用したけど疼痛抑制効果が十分でない難治の10例で、文書による試験参加の同意が得られた。

外来でAT-02を非盲検で5分間2回使用して疼痛抑制効果を判断したところ、全例で効果が得られたため、1回4カ所、1日2回までを最大として対象の自宅で使用してもらい、痛み日誌としてNRSのスコアを朝・夕の1日2回、副作用も含めて記載してもらった。開始後、4週、8週で通院してもらい、8週後の治療効果を検討した。また、併用薬は8週までは固定し、その後は減量可能とした。

8週時の短期成績を見ると、NRS 4以上(著効)は4例、2~3(有効)は4例、変化量(Δ NRS)は3.39で最高は7.5、脱落は1例であった。なお、脱落例は治療中に頭痛を発症したのでAT-02使用時間5分で継続は可能であったが、本人の希望で中止した。

72週時の長期効果(9例)を見ると、NRSの平均は12週時4.3、24週時4.1、48週時4.6、72週時3.7で、72週における Δ NRSは3.0であった(図2)。NRS 2以上の有効は7例で、疼痛が30%改善したのは6例、そのうち50%改善は4例であった。さらにPain Free達成は2例で、うち1例はプレガバリンを中止できたという。

〈図2〉新規治療器の長期(72週)の結果



(図1, 2とも岡寛氏提供)

同氏は「難治性の線維筋痛症患者で長期にわたり副作用が少なく、寛解といえる結果も得られた。今後はAT-02の盲検化試験で効果を確認したい」とし、「全身の広範囲に慢性疼痛を呈し、疲労や倦怠感、睡眠障害、うつ病などの合併も多く、難治に苦しむ患者を救うためにも新しい治療戦略ならびに全人的医療体制を構築していきたい」としている。

全人的ケアにより寛解維持に成功

日本線維筋痛症学会第6回学術集会の市民公開講座「寛解に至った例と成功のポイント」では、岡氏が診療に携わった40歳男性患者が発症後の苦悩から寛解導入、社会復帰に至る経緯について発表した。

同患者によると、朝8時から深夜の午前2時まで長時間勤務、睡眠を4時間取るのも難しい中、業務中に電話を取ったときの首が固まるような違和感が発症の始まりであった。

X年6月に近隣の総合病院を受診、その後は大学病院に変更し、整形外科では軽症の頸椎ヘルニアと診断されて1カ月休職。首の症状が和らいで復職したが、腕にも疼痛を呈し、左右の指の痺れや足が絡まって転倒するなど症状は全身に広がっていた。

大学病院では整形外科、精神科、神経内科、総合診療科とたらい回し状態で、精神科ではうつ病との診断でオランザピンを処方された。医療機関や会社への不信感が募るばかりであった。こうした中、大学病院の整形外科で「線維筋痛症かもしれない」とささやかれたことが頭に残っており、インターネット検索を経て、遠方の専門医を受診、その後12月24日に同氏の診療を受けた。そのときに処方されたのがガバペンチンで、半年ぶりに症状が改善、まさにクリスマスプレゼントだったという。

その後は、2~3週ごとに通院してベストな薬剤の組み合わせなど診療プランを同氏と相談しながら治療に取り組んだ。現在、ガバペンチンとトラマドールアセトアミノフェン配合剤を服用して寛解を維持している。生活面も含めて同氏と綿密に相談して取り組めたことが大きく、診療でトライ&エラーを繰り返していた時期も乗り越えることができたという。

さらに、休職して歩けない状態の中、妻は弁当を毎日つくって患者に持たせた。患者は体を支えるためにベビーカーを押しながら公園を散歩するようになった。いわば、外出へのサポートであった。家族のバックアップなどにより、次第に会社や上司、たらい回しにされた病院への怒りなど、過去のマイナス感情が薄らぎ、リセットされたことも、寛解に至る成功のポイントと考えられるという。現在はフルタイムで就労している。

医師のための専門情報サイト

MT Pro